

Dr. Jacek Michalski

BLUTKRANKHEITEN

UND

BLUTDIAGNOSTIK

LEHRBUCH

DER MORPHOLOGISCHEN HÄMATOLOGIE

VON

DR. MED. OTTO NAEGELI

PRIVATDOZENT AN DER UNIVERSITÄT ZÜRICH

MIT 19 FIGUREN IM TEXT UND SIEBEN FARBIGEN TAFELN



LEIPZIG

VERLAG VON VEIT & COMP.

1908



Spamersche Buchdruckerei in Leipzig.

SEINEM LEHRER UND MEISTER

HERRN

PROF. DR. H. SAHLI IN BERN

IN STETER DANKBARKEIT UND VEREHRUNG

GEWIDMET

Vorwort

Blutuntersuchungen und Blutdiagnostik besitzen heute in der Medizin eine große, und wie es scheint, noch stets in Zunahme begriffene Bedeutung. Das Bedürfnis nach Orientierung auf diesem Gebiete wächst, je mehr die Hochflut der Publikationen anschwillt, und je mehr die verschiedensten medizinischen Disziplinen von ihr berührt werden.

Ein Buch darf aber nicht allein aus Utilitätsgründen geschrieben sein! Es muß dem inneren Bedürfnis entspringen, das jeder Forscher in sich fühlt, der Mitwelt die in langen Jahren studierten Probleme in zusammenhängender Darstellung von prinzipiellen Gesichtspunkten aus zu übergeben. Wenn die subjektive Ansicht dabei notwendig ziemlich stark zum Vorschein kommt, so ist das für ein noch so wenig abgeklärtes Gebiet nur ein Gewinn, sofern wenigstens die vorgebrachte Auffassung auf gründlichem Studium beruht. Die Berücksichtigung der von anderen Autoren vertretenen Anschauungen schafft übrigens die nötige Korrektur.

Das vorliegende Werk behandelt in erster Linie die Bluthistologie. Es entspricht dies der von mir vorzugsweise gepflegten Forschungsrichtung, die ja überhaupt zurzeit die herrschende ist. Überall muß die Morphologie erst den wissenschaftlichen Grund legen, bevor die Erkenntnis weiter schreiten kann. Die Erscheinungen des Blutbildes sind aber, wie ich stets aufs nachdrücklichste hervorhebe, nicht allein rein histologische,

sondern viel mehr noch biologische. Daher kann stets nur die innigste Verbindung der Morphologie mit biologischen Gesichtspunkten wichtig und wertvoll sein. So ist in jedem Falle das gesamte klinische Bild von größter Bedeutung, und oft erweist sich der Verlauf der Blutveränderungen wichtiger als ein einmaliger Befund. Es kann daher glücklicherweise die Hämatologie auch nie ein Spezialgebiet sein, denn sie gehört aufs innigste zur allgemeinen klinischen Forschung. Die sorgfältigste Untersuchung des Patienten ist deshalb nie überflüssig, im Gegenteil! Je präziser durch die klinische Analyse die Fragestellung geworden ist, je enger der Kreis des Möglichen geschlossen, desto sicherer wird eine sorgfältige Blutuntersuchung differential-diagnostisch zur Entscheidung herangezogen werden können. Auch umgekehrt führt ein ungewöhnlicher Blutbefund gar nicht selten zu der Aufforderung, den Patienten von neuem aufs eingehendste zu examinieren, um eine Erklärung für das Ungewöhnliche zu finden.

Der Wert physikalisch-chemischer und rein chemischer Blutuntersuchungen wird vielleicht in kurzer Zeit gleichfalls ein sehr bedeutender sein. Vorläufig freilich halten diese Analysen, namentlich an diagnostischer Dignität, einen Vergleich mit den Ergebnissen der Morphologie nicht entfernt aus. Manche dieser Methoden sind, wie die Alkaleszenzbestimmung, die Ermittlung der Volumenprozente, wissenschaftlich nicht sicher genug basiert, andere, wie die Bestimmung des Trockenrückstandes, ergeben zwar genaue, aber sehr komplexe, von den verschiedensten Faktoren abhängige Größen, und sind daher nicht so leicht zu deuten. Jedenfalls aber stehen sie fast ohne Ausnahme nur an großen Kliniken und auch hier nur gelegentlich und zu besonderen Zwecken in Anwendung, so daß ihre Bedeutung vorläufig eine rein akademische ist. Sie verlangen auch zur Er-

reichung sicherer Resultate zumeist eine so große Blutmenge, wie sie nur ausnahmsweise entnommen werden kann. Ich habe daher in meinen Ausführungen auf alle diese Methoden weniger Rücksicht genommen, zumal sie auch in den Lehrbüchern der physikalischen Untersuchungsmethoden, z. B. in dem vortrefflichen Werke von SAHLI, die beste Darstellung gefunden haben.

Dagegen scheinen mir die anatomischen, embryologischen und pathologisch histologischen Studien zur Erklärung vieler Probleme der Hämatologie noch lange nicht genug verwertet zu sein. Ich lege in fast allen prinzipiellen Fragen auf derartige Studien der Organe und ihrer Funktionen neben den histologischen Blutbildern ein Hauptgewicht und mit großer Dankbarkeit gedenke ich meines früheren Lehrers und Chefs, Prof. Dr. RIBBERT in Bonn, früher in Zürich, dem ich das tiefere Verständnis dieses Forschungsgebietes verdanke.

Die Darstellung der Technik hat die ihr gebührende Berücksichtigung gefunden. Einen breiteren Raum wollte ich dafür, im Interesse der eingehenden Erörterungen über die prinzipiellen, histologischen und histiogenetischen Verhältnisse, nicht opfern, und ich bin der Ansicht, daß eine genügende Technik bald erreicht ist, daß aber nicht sowohl breite Darstellungen, als die fortwährende Übung und Anwendung die Fortschritte zeitigen. Zum Studium einer genauen Technik verweise ich auf das vorzügliche Werk von TÜRK: Vorlesungen über klinische Hämatologie, Wien 1904.

Die Literatur, deren Archive ich seit 8 Jahren systematisch durchgearbeitet habe, ist in weitgehender Weise verwertet worden. Gerade in den modernen Streitfragen suchte ich dem Leser die Wege zu zeigen, auf denen er weitere Erörterungen findet. Dabei ist auch die ausländische Literatur herangezogen worden.

Immerhin habe ich viele Hunderte im Original durchgesehener Arbeiten, die mir weniger wichtig erschienen, des Raumes wegen unterdrückt. Viele eigene neue und bisher nicht publizierte Studien sind in die Darstellung hinein verflochten, und ich wage zu hoffen, daß auch den Fachleuten dadurch das Werk Interesse erregen werde.

Zürich, Dezember 1907. O. Naegeli

Inhalt.

Technik der Blutuntersuchungen.

Die roten Blutkörperchen. (R.)

Die weißen Blutkörperchen, Leukocyten.

Die Blutplättchen.

Die Anämien.

Die Leukämien.

Die Pseudoleukämien.

Infektionskrankheiten.

Helminthiasis.

Maligne Tumoren.

Vergiftungen und Blutgifte.

Tafel 1

Fig. 1. Die roten Blutkörperchen bei Triacidfärbung (Komb. Bild).

Fig. 2. Die roten Blutkörperchen bei Methylenblaufärbung (Komb. Bild).

Tafel 2

Fig. 3. Kernzerfall bei Erythroblasten. Methylenblaufärbung.

Fig. 4. Kernzerfall und basophile Granulation im Knochenmark. Methylenblaufärbung.

Fig. 5. Ungefärbtes Blutpräparat.

Tafel 3

Die Leukocyten bei verschiedenen Färbungen.

Tafel 4

Fig. 1. Myelocyten.

Fig. 2 u. 3. Myeloblasten.

Fig. 4. Große Lymphocyten.

Fig. 5. Blutplasmazellen.

Tafel 5

Fig. 1. Chronisch lymphatische Leukämie.

Fig. 2. Akute lymphatische Leukämie.

Tafel 6

Fig. 1. Chronisch myeloische Leukämie.

Fig. 2. Akute myeloische Leukämie.

Tafel 7

Fig. 1. Chlorose.

Fig. 2. Perniziöse Anämie.

Einleitung.

I. Überblick auf die Entwicklung der Hämatologie.

Das Blut ist zu allen Zeiten und in allen Zonen stets als etwas besonders Wichtiges angesehen worden. In zahllosen Sprichwörtern und Sentenzen kommt denn auch diese Auffassung zum Ausdruck. Schon ARISTOTELES, der am bebrüteten Vogelei die rhythmischen Bewegungen der ersten Herzanlage beobachtete, erschien dieses Punctum saliens als Urquell des Lebens, ja direkt als die Seele selbst.

LEEUWENHOEK in Delft entdeckte 1673 die roten Blutkörperchen und die Lymphocyten in den Lymphgefäßen; erst später fand HEWSON auch im Blute die Leukocyten.

Noch in der Krasentheorie von ROKITANSKY spielte, wie ganz selbstverständlich auch in den frühern nosologischen Systemen, das Blut eine wichtige Rolle. Wenn auch VIRCHOW mit der Zellularpathologie zwar alle diese Spekulationen zerstörte, so wußte er doch anderseits durch die Entdeckung der Leukämie (1845) als einer spezifischen Erkrankung der blutbildenden Organe das Interesse neuerdings dem Blute zu erhalten. Max SCHULTZE und VIRCHOW unterschieden bereits Lymphocyten und größere Leukocyten. Es wurde jetzt der Begriff der Leukocytose geprägt und in Gegensatz zu Leukämie gebracht.

Im Jahre 1868 erkannte BIERMER in Zürich die progressive perniziöse Anämie als eine besondere Krankheit des Blutes, und zeichnete ihre Symptome mit klassischer Schärfe, so daß fortan die Diagnose dieser Affektion mit großer Sicherheit gestellt werden konnte. Ins gleiche Jahr fällt die epochemachende Entdeckung von NEUMANN in Königsberg, daß das rote Knochenmark die Bildungsstätte der roten Blutzellen beim erwachsenen Menschen darstellt, und bald entstand auch die Gewißheit, daß kein anderes Organ jenseits der embryonalen Epoche diese lebenswichtigen Zellen zu erzeugen vermag. Die fötalen Blutbildungsstätten dagegen waren schon 1845 durch KOELLIKER in Zürich bekannt geworden.

Schon 1870 entdeckte NEUMANN auch die Bedeutung des Knochenmarkes für die Genese der Leukämie und später verfocht er immer entschiedener die Auffassung, daß jede Leukämie myelogener Genese sei.

Ende der 70er Jahre kamen die ersten Zählapparate für rote und weiße Blutkörperchen in Anwendung und gestatteten, den Wert der Blutbefunde

über bloße Schätzungen hinaus zu erheben. Bald gelang auch die Bestimmung der Hämoglobinmenge, wenn freilich wirklich zuverlässige Methoden auf diesem Gebiete noch lange einen sehr fühlbaren Mangel bedeuteten. In den 80er Jahren schuf Ehrlich in genialer Weise das stolze Gebäude der Blutmorphologie durch seine farbenanalytischen Untersuchungen. Er lernte uns fast alle heute bekannten Arten und Veränderungen der roten und weißen Blutkörperchen kennen, so die Megaloblasten, die Myelocyten und die nach der Art der Granulation voneinander abweichenden Leukocyten. Er baute die ganze Lehre von der Spezifität und der Funktion der Granula auf und begann, die neu gewonnenen Kenntnisse für die Klinik nutzbar zu machen. Seither ist denn auch besonders diese Richtung mit der größten Ausdauer verfolgt worden und hat auch zu einer schönen Anzahl diagnostisch und prognostisch wichtiger Resultate geführt.

In den letzten Jahren hat viele Autoren die Cytogenese der Blutzellen, die Spezifität der verschiedenen Arten, die Entstehung der verschiedenen Blutveränderungen und die Funktion der Zellen beschäftigt. Hier bestehen auch heute noch die größten Kontroversen, und dürfte eine Einigung noch weit entfernt sein. Natürlich sind gerade diese Fragen wegen ihrer großen prinzipiellen Bedeutung von dem hervorragendsten Interesse.

II. Umfang und Ziele der heutigen Blutforschungen.

Man kann auf dem Gebiete der Blutuntersuchungen heute drei große Forschungsrichtungen unterscheiden, die bakteriologisch-serologische, die physikalisch-chemische und die histologische, welche letztere, von biologischen Gesichtspunkten mehr und mehr geleitet, schon besser eine morphologisch-biologische genannt zu werden verdient.

Die bakteriologischen Untersuchungen erstreben den Nachweis der Infektionserreger oder ihrer Toxine, Antitoxine, Agglutine usw. im Blute. Sie liefern der Klinik die allerwertvollsten und zugleich häufig auch die absolut beweisenden Befunde. Diese Forschungsrichtung hat bereits eine volle Selbständigkeit entsprechend ihrer hohen Bedeutung gewonnen. Niemand wird in einem Lehrbuch der Blutkrankheiten und der Blutmorphologie Angaben über die spezielle bakteriologische Technik und deren Resultate suchen, und ich vermag, angesichts der vorliegenden speziellen Werke auf diesem Gebiete, die Notwendigkeit nicht einzusehen, irgend welche Angaben technischer Natur in meine Ausführungen hineinzubringen.

Die physikalisch-chemische Forschungsrichtung beschäftigt sich mit dem Nachweis physikalischer oder chemischer Veränderungen des Blutes. Sie studiert die Volumenverhältnisse des Blutplasmas und der Blutkörperchen, die quantitative chemische Zusammensetzung, z. B. den Gehalt an Eiweiß, Eisen und Salzen. Sie untersucht die Schwan-

kungen des spezifischen Gewichtes, der Isotonie, des osmotischen Druckes, der Gerinnungsfähigkeit usw.

Diese Forschungsrichtung beginnt gleichfalls mehr und mehr ihre Selbstständigkeit zu erringen. Ihrer allgemeinen Anwendung steht die Schwierigkeit ihrer Untersuchungsmethoden und die Notwendigkeit der Benützung größerer Blutmengen im Wege. Auch sind die Resultate selten von praktisch-diagnostischem oder prognostischem Werte oder können dann gewöhnlich auf einfacherem Wege gleichfalls erzielt werden. Immerhin ist auch für rein klinische Zwecke öfters eine Benützung mancher Methoden dieses Gebietes sehr wünschenswert. Aufs beste empfehle ich hier zum Studium das vortreffliche Werk von HAMBURGER, Osmotischer Druck und Ionenlehre.

Die morphologisch-biologische Forschungsrichtung erstrebt die genaueste Kenntnis aller morphologischen Verhältnisse an den korpuskulären Elementen des Blutes, deren genetische Erklärung, biologische Bedeutung und diagnostisch-prognostische Verwertung. Sie unterhält notwendigerweise die engsten Beziehungen zu den embryologischen, vergleichend anatomischen, experimentell pathologischen und pathologisch-anatomischen Forschungen. Ihre Hauptdomäne ist das Gebiet der eigentlichen Blutkrankheiten. Bei den schweren Anämien, den leukämischen Affektionen und auch bei manchen unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufenden Erkrankungen hat heute der morphologische Blutbefund die erste Bedeutung gegenüber allen andern Untersuchungsmethoden. Alle klinische Erfahrung, alle noch so scharfsinnigen Kombinationen aus den übrigen Symptomen, können ohne eingehende Analyse des Blutes nicht zu sicheren Ergebnissen führen. So entscheidet der Blutbefund, und zwar mit Sicherheit, wie ich auf das nachdrücklichste betonen muß, ob eine schwere Anämie die BIERMERsche perniziöse Form ist oder nicht. Der Blutbefund klassifiziert auch ein Leiden als Leukämie, ob dann der übrige klinische Befund so oder anders ausfalle. Auch unter den pseudoleukämischen, zweifellos ganz heterogenen Affektionen, ist der morphologische Befund des Blutes von größter Wichtigkeit, wenn auch eine präzise Diagnose auf die histologische Natur des Leidens vielfach noch nicht mit Sicherheit gestellt werden kann.

Bei vielen Infektionskrankheiten geben genaue Leukocytenuntersuchungen, besonders wenn sie wiederholt durchgeführt werden, wertvolle Aufschlüsse. Freilich sollten sie nur differential-diagnostisch, nach der genauesten klinischen Untersuchung, und in vollster Berücksichtigung des klinischen Befundes, verwertet werden. Dann aber sprechen sie oft entscheidend. Ich erinnere nur daran, mit welcher Schnelligkeit, Sicherheit und Eleganz die früher so ungemein schwierige Frage, Typhus oder Trichinosis, heute aus der Zahl der eosinophilen Zellen beantwortet wird. Ich hebe hervor, wie selbst Chirurgen heute aus der Zahl der Leuko-

cyten die in manchen Fällen so schwierige Differentialdiagnose, Typhus oder Perityphlitis, mit Sicherheit durchführen, so daß unnötige Operationen unterbleiben. Ich weise darauf hin, wie manchmal eine latente krupöse Pneumonie, eine Eiterung, ja selbst eine Knochenmarkscarcinose und damit die Diagnose eines latenten Carcinoms, durch die morphologischen Verhältnisse des Blutes sichergestellt wird. So erfährt denn heute der Satz von keiner Seite her Widerspruch, daß in allen diagnostisch nicht genügend klaren Fällen eine genaue Blutuntersuchung nicht unterlassen werden soll.

Daß auch für die Therapie mitunter sehr wichtige Ergebnisse gezeitigt werden, ist schon vielfach betont worden. Dasselbe gilt für die Prognose. Wir fürchten die geringe Leukocytose bei krupöser Pneumonie; denn ein sehr hoher Prozentsatz dieser Erkankungen endigt letal, und wir beurteilen einen Fall von klinisch schwerer Perityphlitis als ganz besonders ungünstig, ja für die Operation als durchaus kontraindiziert (Federmann, Sonnenburg), wenn eine abnorm niedrige Leukocytenzahl vorliegt.

Dies führt mich zur biologischen Bedeutung des Blutbefundes. Die Zellen, die wir im Blute finden, sind das Produkt einer Organtätigkeit, das Ergebnis der Funktion der blutbildenden Gewebe, also des Knochenmarkes und des lymphatischen Systems. Wenn wir unreifen Gebilden (kernhaltige rote, Myelocyten usw.) in der Peripherie begegnen, so liegt sicher eine gewisse Funktionsstörung vor. Wenn wir aber bei krupöser Pneumonie in dem einen Falle eine hochgradige Leukocytose und in dem anderen, gewöhnlich letalen Fall, sogar eine Verminderung der weißen Zellen beobachten, so müssen wir unbedingt histologisch von Hyperfunktion und pathologischer Hypofunktion, d. h. biologisch von Suffizienz und Insuffizienz sprechen. Wir führen also die ganz verschiedenen Reaktionen, trotz Gleichheit der Infektionserreger und Gleichheit der anatomischen Verhältnisse auf die Verschiedenheit der Organtätigkeit zurück und somit, wie überall in der Physiologie und Pathologie, auf die Erscheinungen der Reizung und Lähmung der Organfunktion. Daß nur diese Auffassung richtig sein kann, darüber belehren uns eine große Zahl klinischer Befunde, und die experimentelle Pathologie liefert die direkten Beweise: Geringe Toxinmenge: mäßige Reaktion, stärkere Toxinmenge: hochgradige Leukocytose, sehr große Dosis: von vornherein Fehlen aller Reaktion.

Diese Auffassung[1] muß meines Erachtens noch weit mehr als bisher die Deutung der Blutbefunde leiten und beherrschen. Wenn ich also in zwei Worten sagen soll, worin die Prinzipien der morphologischen Blutuntersuchungen bestehen, so sind es die Grundsätze der Funktionsdiagnostik und die innigste Verbindung der Morphologie mit biologischen Gesichtspunkten.

[1] Siehe Naegeli, Die Prinzipien der morphologischen Blutuntersuchungen. Korresp.-Bl. f. Schweizer Ärzte. 1905. Nr. 24.

Technik der Blutuntersuchungen.

Die Blutentnahme.

Für die gewöhnlichen Untersuchungen, zu denen größere Blutmengen nicht erforderlich sind, genügt ein Einstich in die Fingerkuppe oder das Ohrläppchen mit einer scharfen Lanzette. Besonders sind zu empfehlen Instrumente, welche den Einschnitt nur bis zu einer bestimmten, gewollten Tiefe gelangen lassen, so daß einerseits der Patient nicht unnötige Schmerzen empfindet, und sich dann auch willig öfters wiederholten Untersuchungen unterzieht, und anderseits die hervorströmende Blutmenge nicht zu groß ist, was bei der Herstellung guter Präparate sich nur als hinderlich erweist. Solche Instrumente sind die FRANCKEsche Nadel, bei der durch Federkraft eine schmale Lanzette rasch bis in die vorher bestimmte Tiefe eindringt. Ähnliche Instrumente, aber ohne Verwendung von Federn, die indessen doch Garantie für eine bestimmte Stichtiefe geben, sind von SAHLI[1] und TÜRK[2] konstruiert worden und sehr zu empfehlen.



Fig. 1. FRANCKEsche Nadel.

Vor der Blutentnahme muß die Haut mit Äther gereinigt werden. Sie ist dann auch so trocken, daß der Bluttropfen kugelig bleibt und nicht zerfließt. Außerdem genügt die Reinigung mit Äther vollkommen, um eine Infektion der Wunde zu vermeiden. Unter unzähligen Blutentnahmen habe ich noch nie die geringste Rötung der Stichwunde erlebt. Nach Gewinnung des nötigen Blutes verklebt die Stichwunde rasch, und nur selten ist es nötig, eine leichte Kompression anzuwenden. Ein Verband ist, seltene Fälle abgerechnet, durchaus überflüssig.

Zur Gewinnung größerer Blutmengen, namentlich für physiologisch-chemische Zwecke, ist die Venenpunktion die einzig zulässige Methode. Größere Einschnitte in die Haut genügen nur selten und sind wegen Beimischung von Gewebsplasma zu verwerfen. Ganz unbrauchbar ist das Blut aus Schröpfköpfen. Die Venaepunktion wird nach der allgemein üblichen Technik, natürlich unter strenger Asepsis, vorgenommen.

---

[1] Erhältlich bei Optiker Büchi in Bern.

[2] Bei Reiner od. Hayek, Wien IX./3.

Sehr zu beachten ist die Angabe von ZUNTZ und SAHLI, daß die Zusammensetzung des gestauten Blutes, namentlich in seinem Gehalt an festen Bestandteilen und Wasser, rasch in hohem Grade verändert wird. Man kann sich denken, wie oft frühere Untersucher mit diesen angeblich so exakten Volumenprozent- oder Trockenrückstandbestimmungen die Opfer schwerer Täuschungen geworden sind!

Es ist also unbedingt nötig, nach Einführung der Kanüle die Stauung durch Weglassen der Aderlaßbinde wieder aufzuheben.

Bei der Gewinnung des Blutes aus der Fingerbeere und dem Ohrläppchen muß natürlich jeder stärkere Druck vermieden werden, weil sonst in unkontrollierbarer Weise Gewebsplasma mitkommt.

Die Herstellung ungefärbter Präparate (Nativpräparate).

Die ungefärbten Präparate haben einen großen Wert und dürfen durchaus nicht zugunsten der Trockenpräparate vernachlässigt werden.

Der hervorquellende Bluttropfen wird mit der Unterseite eines vorher in Äther und Alkohol gereinigten Deckgläschens in Berührung gebracht und sodann auf einen sauberen Objektträger gelegt.

Das Deckgläschen kann gewöhnlich an zwei Ecken mit den Fingerkuppen gefaßt werden. Wenn diese aber durch Wasserausdunstung einen Beschlag erzeugen, muß eine Pinzette gebraucht werden. Das Deckgläschen soll rasch mit dem Bluttropfen beschickt werden. Auch so kommt es oft vor, daß es sich durch die Wasserverdunstung der Haut des Patienten beschlägt, indessen verschwindet der Beschlag schnell wieder, wenn man nachher einen Augenblick zuwartet. Jetzt wird das Blut so auf den Objektträger gelegt, daß es ohne Druck nur durch Kapillarität sich gleichmäßig kreisförmig ausbreitet. Den Druck kann man freilich viel besser vermeiden, wenn das Gläschen von der Hand an zwei Ecken als mit einer Pinzette gehalten werden.

Es empfiehlt sich ein dünneres und ein dickeres Nativpräparat anzufertigen. Im ersteren sollen die Blutkörperchen isoliert, im letzteren in Geldrollen sich zeigen. Je nach der Größe des verwendeten Bluttropfens läßt sich ein dünneres oder dickeres Präparat erzielen.

Im Nativpräparat erkennt man die Größe und Gestalt der Erythrocyten, erhält sehr rasch Aufschluß, ob die Zahl der Leukocyten normal, erheblich vermehrt oder vermindert ist. Der Geübte vermag sogar den Grad der Verminderung sehr gut zu taxieren, ebenso mäßige Vermehrungen. Dazu muß das Präparat nach allen Richtungen durchforscht werden. Niemals aber darf man, wie das so häufig geschieht, die Beurteilung nach einer fixen Zahl, etwa drei Leukocyten im Gesichtsfeld bei mittelstarker Vergrößerung, vornehmen. Es ist ja leicht einzusehen, daß diese Zahl ganz

anders in dicken als in dünnen Präparaten ausfallen muß. Man kann also nur Schätzungen nach der Häufigkeit der Leukocyten im Verhältnis zur Erythrocytenmenge wagen. Das ist Sache der Übung und Erfahrung. Wenn gar die Zahl der roten Blutkörperchen nicht annähernd normal ist, dann werden diese Schätzungen unsicher. Man kommt leicht in Versuchung, eine Leukocytose anzunehmen, die eben nur scheinbar ist und durch die einseitige Abnahme der Erythrocyten vorgetäuscht wird.

Das ungefärbte Präparat zeigt auch die verschiedenen Leukocytenarten. Die kleinen Lymphocyten fallen schnell auf, besonders aber die wie Fett glänzenden Granula der eosinophilen Zellen, neben denen die neutrophilen Körnchen sehr fein und matt glänzend erscheinen. Man bekommt also bei einiger Übung rasch auch Anhaltspunkte über die Mischung der Leukocytenarten.

Sodann nimmt man die Blutplättchen und Stäubchen wahr und die Zahl und Dichtigkeit der Fibrinfäden, die sich zu Sternfiguren durchflechten. Für alle diese Verhältnisse muß auf die spezielle Erörterung dieser Gebilde verwiesen werden.

Endlich gewinnt man einen Einblick darüber, ob eine wesentliche Polyplasmie oder Hydrämie des Blutes besteht. Diese ist sicher anzunehmen, wenn die Zellen auch bei Benützung größerer Bluttropfen abnorm weit auseinander liegen oder wenn die Plasmaräume zwischen den Geldrollen der Erythrocyten viel beträchtlicher als in der Norm ausfallen.

Man kann also dem Nativpräparate mit einiger Übung außerordentlich viel entnehmen. Schon wegen der nur hier darstellbaren Verhältnisse des Fibrins, die eine erhebliche Bedeutung besitzen, sollte dieses Präparat stets hergestellt werden. — Besonders empfehlenswert für gewisse Verhältnisse wie amöboide Beweglichkeit ist auch die Untersuchung auf dem heizbaren Objekttisch.

Färbungen.

Durch die verschiedene Affinität der einzelnen Zellbestandteile gegenüber Farbstoffen erzielt man bei den Blutuntersuchungen wie in der Histologie sehr feine Differenzierungen. Diese Affinität beruht wohl zum größten Teil auf chemischen und wohl nur zum kleinen Teil auf physikalischen Unterschieden. So verhält sich der Kern, der aus Nukleinsäure im wesentlichen besteht, ausnahmslos basophil, d. h. er bindet die basischen Farbstoffe, ist mithin selbst ein saurer Zellbestandteil. Immerhin erfolgen die meisten Färbungen nicht wie reine chemische Prozesse, und es kommt sehr darauf an, wie Fixation und Färbung vorgenommen wird. So geht z. B. die Affinität des Lymphocytenkernes gegenüber dem stark basischen Methylenblau bei höherer Hitzefixation verloren, und die Farbnuance der acidophilen Granulation wie der neutrophilen kann nicht

unwesentlich verändert werden. Auch ist es keineswegs gleichgültig, welche Lösungsmittel für die Farbstoffe verwendet worden sind. Es darf daher durchaus nicht wunder nehmen, wenn die gleiche Granulation bei verschiedener Fixation und verschiedener Färbung nicht im gleichen Farbenton sich präsentiert. Es spricht das nicht gegen die Einheitlichkeit der Art der Körnelung, sondern nur für die Möglichkeit einer Umprägung der Farbenaffinität unter heterogenen Verhältnissen.

Bei der Färbung mit einem einzigen Farbstoff nehmen diejenigen Zellbestandteile, die eine sehr große chemische Affinität zu dem dargebotenen Körper besitzen, diesen in intensiver Weise auf. So färben sich Kerne und basophile Granula mit basischen Reagentien und eosinophile Körner mit sauren außerordentlich stark. Oft kommt es aber zu einer leichten Übertünkung auch anderer Substanzen. Dies letztere unerwünschte Ereignis kann bei kurzdauernder Färbung, starker Verdünnung der Lösung und sorgfältiger Auswaschung ganz oder nahezu vermieden werden, so daß für gewisse Zwecke (z. B. für reine Kernfärbungen, basophile Körner der Erythrocyten, Polychromasie) die singuläre Färbung weitaus die geeignetste ist.

Übersichtlicher, panoptischer indessen gestalten sich die Bilder, wenn gleichzeitig basische und saure oder gar außerdem noch neutrale Farbstoffe angeboten werden. Dies kann in sukzedaner oder zuverlässiger in simultaner Färbung geschehen. Alsdann geht jeder Zellbestandteil elektiv diejenige Bindung ein, die durch seine chemische Natur, zum Teil vielleicht auch durch sein physikalisches Verhalten bedingt ist. Es kommt aber auch vor, daß Gebilde mit acidophilem und gleichzeitig auch basophilem Charakter vorhanden sind. Sie färben sich dann in einem Mischtone. Selbst unter den sauren oder basischen Körpern gibt es verschiedene Intensitätsgrade der Acido- und Basophilie, die bei Verwendung zweier saurer oder zweier basischer Farbstoffe dann tinktoriell verschieden ausfallen. So färbt sich mit dem Triacid das acidophile Granulum leuchtend rot im Tone des Säurefuchsins, das gleichfalls säureliebende Hämoglobin der roten Blutkörperchen aber matt in der Nuance des Orange.

Bei diesen komplexen Färbungen besteht die Gefahr, daß bei nicht ganz tadelloser Technik oder ungenügender Fixation einzelne Reaktionen versagen. Richtig vorgenommen, gestatten sie aber die größte elektive Färbung der Zellbestandteile und damit die beste Differenzierung.

Herstellung gefärbter Präparate.

Die sorgfältige Reinigung und Entfettung der benützten Deckgläschen ist hier zur Herstellung guter Präparate unerläßlich. Man bringt die Deckgläschen einzeln in eine Schale von Äther und Alkohol āā,

läßt sie eine Viertelstunde darin verweilen und trocknet sie mit einem leinenen Läppchen.

Jetzt wird die Unterseite eines Deckgläschens mit dem hervorquellenden etwa stecknadelkopfgroßen Bluttropfen rasch in Berührung gebracht; es wird ein Augenblick gewartet, wenn der Finger des Patienten durch Wasserdampfausdunstung einen hauchartigen Beschlag erzeugt hat, der rasch wieder vergeht, und nun der Bluttropfen ohne Druck, nur durch Kapillarität, zwischen zwei Deckgläschen ausgebreitet. Ist die gleichmäßige Verteilung erzielt, so zieht man die beiden Deckgläschen mit einem einzigen raschen Zug, aber sanft und ohne Gewalt, parallel auseinander. Dies muß von Hand geschehen, weil es viel sorgfältiger ausfällt als unter Benützung von Pinzetten. An der Luft trocknet ein richtig hergestelltes Präparat sehr rasch und kann jetzt jahrelang aufbewahrt werden. Man bringt die lufttrockenen Ausstrichpräparate in eine Papierdüte, schreibt sofort Name und Datum darauf und kann die Weiterbehandlung zu gelegener Zeit durchführen.

Zuerst muß das lufttrockene Präparat fixiert werden. Die Fixation erfolgt auf eine der folgenden Arten:

1. Fixation im Thermostaten, einige Minuten bei 120—125°. Für manche Färbungen ist eine länger dauernde oder eine höhere Temperatur nötig.

2. Fixation auf der Kupferplatte. Diese Art der Fixation geht viel rascher und einfacher und ist ganz besonders zu empfehlen. Man benützt eine der gewöhnlichen überzinnten Kupferplatten, wie sie als Platten oder Ständer zur Färbung der Tuberkelbazillen auf Objektträgern überall gebräuchlich sind. Die Kupferplatte wird auf der freien Seite durch die Flamme eines Bunsenbrenners erhitzt, bis allmählich eine gewisse Konstanz der Temperaturen in den verschiedenen Teilen der Platte eingetreten ist. Auf den sehr heißen Partien (140°) rollt ein Tropfen Wasser sofort als Kugel ab (Leidenfrostsches Phänomen), auf den kälteren verdunstet er rasch unter Zischen. Man sucht jetzt diejenige Stelle herauszubekommen, wo der Tropfen gerade noch sphärisch abrollt und legt hierher das Präparat, läßt es 5—10—20 Sekunden, je nach der Dünne der Blutschicht, verweilen, und die Fixation ist gelungen.

Außer den Hitzefixationen, die besonders für die Triacidfärbungen sehr geeignet sind, kann man vornehmen:

3. Fixation in absolutem Methylalkohol (3—5 Minuten). Der Alkohol muß aber absolut rein sein.

4. Fixation in reinem Aceton 5 Minuten.

5. Fixation in Aceton und Methylalkohol āā. 5 Minuten.

6. Fixation in absolutem Alkohol und Äther āā. 10 bis 30 Minuten.

7. Fixation in absolutem Alkohol 10, 20 Minuten und länger, besonders für Färbungen nach GIEMSA, JENNER, MAY-GRÜNWALD, zu empfehlen.

8. Manche Farblösungen enthalten die Farbe schon in der fixierenden Flüssigkeit; so werden die sehr bequemen Tabletten der verschiedensten Farbstoffe (für JENNER-Färbung, ROMANOWSKY-Färbung nach LEISHMAN) direkt in 10 ccm Methylalkohol gelöst. Fixation und Färbung erfolgt also gleichzeitig. Dies ist auch bei den gewöhnlichen Färbungen nach JENNER und MAY-GRÜNWALD der Fall.

Die Zahl der Färbungen ist Legion, und fast täglich werden neue vorgeschlagen. Ich beschränke mich darauf, nur durchaus brauchbare, erprobte Methoden anzugeben. So empfehlenswert es ist, bei einer Untersuchung verschiedene Methoden anzuwenden, so nötig ist es anderseits, einige der wichtigsten Färbungen vollkommen zu beherrschen. Man muß auch Dinge sehen lernen, die sich nicht aufdringlich gefärbt entgegenstellen, und manches kann nur durch das Auge und nicht durch leuchtende Farben differenziert werden. Überhaupt muß auch auf dem Gebiet der Hämatologie vor einseitiger Überschätzung nur tinktorieller Verhältnisse auf das nachdrücklichste, bei aller Anerkennung der Wichtigkeit dieser Methodik, gewarnt werden. Manche Entscheidungen können aus biologischen Untersuchungen viel sicherer gewonnen werden. Die gleiche Farbenreaktion spricht an sich auch niemals für volle Wesensgleichheit und hat nicht selten in unseren Argumentationen nur so lange Wert, bis neue Färbungen doch Differenzen ergeben.

Die Herstellung guter Farbstoffe ist ungemein schwer. Die Reinheit, die so wichtig ist, kann oft nur durch mehrfaches Umkristallisieren erzwungen werden. Man lasse sich daher niemals darauf ein, Farbstoffe vom Chemiker oder gar vom Apotheker herstellen zu lassen. So färbten mir z. B. solche Triacidlösungen nicht einmal am ersten Tag genügend und waren schon nach acht Tagen völlig verdorben. Nur der Großbetrieb kann hier Garantie geben. Ich empfehle daher, alle Farbstoffe von Dr. GRÜBLER & Co. in Leipzig oder BURROUGHS WELLCOME Co. in London kommen zu lassen und auch die erhältlichen Farblösungen, z. B. diejenige von GIEMSA, nicht selbst herzustellen, wenn man nicht große Enttäuschungen erleben will.

I. Isolierte Färbungen.

Reine Methylenblaufärbung mit Methylenblau medicinale purissimum HÖCHST, Methylenblau rectificatum EHRLICH oder Methylenblau (B. pat. Dr. GRÜBLER).

Man verwendet 1 % oder ¼ % wässerige Lösungen oder sog. LÖFFLERsches alkalisches Methylenblau.

Man benützt reine Methylenblaufärbungen für gute Kernfärbung, für die Darstellung der Polychromasie und der basophilen Granulation der roten Blutkörperchen. Für den Nachweis der beiden letztgenannten Zustände leistet die isolierte Methylenblaufärbung das beste und ist daher ausschließlich zu empfehlen. Färbedauer bei LÖFFLERschem Methylenblau nur 5 Sekunden! nachher gute Wasserspülung.

Die Kerne sind bei diesen Methoden außerordentlich deutlich; die roten Blutkörperchen haben einen leicht grünlichen Farbenton, die polychromatischen sind hellblau bis ganz tiefblau, je nach der Stärke der Polychromasie. Die basophile Granulation ist distinkt tiefblau.

Reine Methylenblaufärbungen sind ferner vorzüglich geeignet zum Nachweis des basophilen Protoplasmaretikulums der Leukocyten. Alsdann erhitzt man die Präparate bei der Fixation noch stärker als gewöhnlich. An manchen Zellen verliert jetzt der Kern seine Basophilie, ganz besonders der Lymphocytenkern und erscheint nahezu oder völlig ungefärbt. Sein Kernkörperchen tritt aber mit deutlich und scharf gefärbter Nukleoluswand hervor, ebenso wie das Protoplasmanetzwerk, dessen Knotenpunkte fast wie Granula erscheinen. Man überzeugt sich mit guter Immersion indessen leicht, daß keine distinkte Granulation vorliegt. Auch „große Mononukleäre", Myelocyten, Myeloblasten und jugendliche polymorphkernige Zellen zeigen das Protoplasmaretikulum. Tiefblau erscheinen die Plasmazellen.

Reine Hämatoxylinfärbungen mit DELAFIELDschem Hämatoxylin oder Hämatoxylin sauer, nach EHRLICH, beide als fertige Lösungen zu beziehen. Färbungsdauer 10—15 Minuten. Lösungen filtrieren!

Das Hämatoxylin ist an sich schwach sauer. Enthält aber die Lösung als Beize einen Überschuß von Alaun, so hat jetzt das Hämatoxylin gegenüber den Kernen stark basische Eigenschaft und gibt ausgezeichnete Kernfärbung.

Reine Eosinfärbungen mit Eosin B. A. HÖCHST oder Eosin rein französisch in 1% oder ½% wässeriger oder alkoholischer Lösung färben die roten Blutkörperchen und die eosinophilen Zellen. Färbungszeit 3 bis 5 Minuten.

Man kann jetzt **Sukzedanfärbungen,** z. B. zuerst mit Eosin- und nachher mit Methylenblau vornehmen. Nach diesem Prinzip gibt es eine Menge von Methoden, z. B. nach CHENZINSKY, EHRLICH-LAZARUS, v. WILLEBRAND usw., die alle nicht völlig befriedigten und heute verlassen sind. Überhaupt sind solche zweizeitige Färbungen durch die kombinierten Färbungen nahezu verdrängt, zumal die letzteren gewöhnlich an panoptischer Kraft sich bedeutend überlegen zeigen. Einzig vortrefflich und aufs wärmste zu empfehlen ist die

Methode v. Müllerns, eines Schülers von Türk, die an Sicherheit wie an Schönheit Hervorragendes leistet. Prächtige Färbungen erzielte z. B. Fischer unter meiner Leitung an Kaninchenknochenmark.

1. Fixation in Methylalkohol 3 Minuten.

2. Direkte Übertragung in ½% alkoholische Eosinlösung, deren Alkoholgehalt 60—70% erreicht. Färbung 3 bis höchstens 5 Minuten.

3. Abspülen in Aq. destill. und Trocknen zwischen Fließpapier.

4. Einlegen in sorgfältig abgemessene, gut verrührte frische Mischung von 20 Tropfen Methylenblaulösung (Tropffläschchen) und 10 Tropfen Eosinlösung (Tropffläschchen). Färbedauer ½ bis höchstens 1 Minute.

5. Rasches, kurzes Abspülen in Aq. destill., Trocknen zwischen Fließpapier oder über der Flamme. Einbettung in neutralen Canadabalsam.

Indem die 2. Lösung außer Methylenblau noch Eosin enthält, verdrängt das sonst so aggressive Methylenblau das locker gebundene Eosin nicht so stark. So bleiben auch die neutrophilen Granula rot gefärbt. Die Färbung gelingt nur gut an lufttrockenen Präparaten, die nicht älter als 1—2 Tage sind.

II. Kombinierte Färbungen.

Es handelt sich hier entweder um Mischungen verschiedener Farbstoffe, wie das Ehrlichsche Eosin-Hämatoxylingemisch (Färbungsdauer 1—3 Stunden!) oder um chemische Bindungen von sauren und basischen Körpern wie im eosinsauren Methylenblau (Jenner, May-Grünwald, Leishman) oder im Triacid. Die Wirkung der chemisch gebundenen Körper erfolgt entweder infolge von Dissoziation schon in der Lösung oder durch chemische Zerlegung des Farbstoffes in seine Komponenten unter dem Einfluß der Gewebe.

Färbung mit eosinsaurem Methylenblau (Jenner, May-Grünwald). Jenner hat zuerst die chemische Bindung der beiden Farbstoffe als färbendes Prinzip in Anwendung gebracht und den neuen Körper in reinem (acetonfreien) Methylalkohol gelöst, so daß Färbung und Fixation gleichzeitig erfolgen.

Die fertigen Farblösungen von Jenner und May-Grünwald sind von Grübler oder Burroughs Wellcome Co. erhältlich. Letztere Firma bereitet auch Tabloids des Farbstoffes, die in 10 ccm Methylalkohol gelöst werden.

Zur Färbung müssen die Blutpräparate lufttrocken, frisch! und möglichst dünn sein.

1. Färbung 2—3 Minuten (nicht länger!) in der Farblösung, die auf die Präparate in einem Blockschälchen aufgegossen wird. Luftabschluß!

2. Verdünnung und Farblösung auf das doppelte Volumen mit Aq. destill. Fortsetzung der Färbung 5—15 Minuten.

3. Abspülen mit Aq. destill.

4. Abtupfen mit Fließpapier oder Trocknen bei gelinder Wärme. Einschluß in neutralen Canada.

Ältere oder schwer färbbare Ausstriche sind folgendermaßen zu behandeln.

1. Fixation in absolutem Alkohol (Äthylalkohol) 10—20—mehr Minuten.

2. Übergießen mit einem frisch hergestellten Gemisch von einem Teil der Farblösung und zwei Teile Aq. destill. Färbung 5—15 Minuten.

3. und 4. wie oben.

Diese Färbungen haben außerordentlich schnelle Aufnahme gefunden; doch waren die früheren Vorschriften zu wenig genau und hat man viele Mißerfolge erzielt. Mit der jetztigen Methodik erzielt man nun ausgezeichnete Präparate.

Die Kernfärbung gelingt gut; alle Granulationen, selbst die basophilen, werden vorzüglich gefärbt. Die neutrophilen nehmen einen rötlichen Farbenton an, die Polychromasie und die basophile Granulation der roten Blutkörperchen hebt sich deutlich ab.

Auf einem ganz anderen Prinzip beruhen die gleichfalls mit Methylenblau und Eosin erzielten Azurfärbungen, die sich an einen Versuch von Romanowsky anschlossen, und dann von einer großen Zahl von Autoren weiter gefördert worden sind. Unter bestimmten Mischungsverhältnissen und in alten Methylenblaulösungen, z. B. in Unnaschem polychromem Methylenblau, bildet sich ein neuer roter Körper aus Methylenblau, der sich in Chloroform löst, und ganz andere Farbreaktionen aufweist, vor allem an den Malariaparasiten gewisse bisher nicht gefärbte Stellen in glänzender Weise zur Darstellung bringt.

Es ist das der schon früher bekannte Körper Methylenazur (Michaelis), ein Umwandlungsprodukt des Methylenblaus, der auch in älteren Methylenblaulösungen die Metachromasie der Mastzellen erzeugt. Während aber alle bisherigen Autoren (Romanowsky, Ziemann, Nocht, Reuter, L. Michaelis usw.) zwar mitunter prächtige Färbungen erzielt, aber recht oft auch völlige Mißerfolge erlebt hatten, und daher allen bisher angegebenen Methoden eine große Unzuverlässigkeit anhaftete, geben jetzt die neuesten von Giemsa empfohlenen bessere Resultate.

Die Giemsa-Färbung hat alle anderen sehr unzuverlässigen Azurmethoden verdrängt. Ich sehe die Notwendigkeit nicht ein, hier auch die früher empfohlenen weniger guten Verfahren zu reproduzieren. Wer sich dafür interessiert, verweise ich auf die Darstellung in Türks klinischer Hämatologie oder auf die Originalpublikationen.

Giemsa-Färbung. Die Lösung, die Methylenazur neben Eosin und Methylenblau in Glyzerin und Methylalkohol gelöst enthält, muß direkt von Grübler bezogen werden, da eine zuverlässige Herstellung mit sehr großen Schwierigkeiten verbunden ist.

1. Fixation des lufttrockenen Präparates 20 Minuten in Alkohol absolutus.
2. Herstellung einer Verdünnung der Farblösung, unmittelbar vor dem Gebrauche, 1 Tropfen auf 1 ccm Aq. destill.
3. Übergießen der Präparate. Färbedauer 10—30 Minuten.
4. Abspülen in Aq. destill.
5. Abtupfen mit Fließpapier, trocken werden lassen und Einbetten in neutralen Canadabalsam.

Bei Färbung besonderer Gebilde, wie Spirochaeta pallida, Trypanosoma, Kapseln der Malariahalbmonde, setzt man zu 10 ccm der nach 2: verdünnten Farblösung 1—2 Tropfen einer einprozentigen Kaliumkarbonatlösung hinzu.

An sehr dünn ausgestrichenen Präparaten werden jetzt die Kerne rot bis rotblau, die basophilen Granula der Mastzellen und roten Blutkörperchen blau, die eosinophilen rot, die neutrophilen violettrot-blaßrot, die Blutplättchen ebenfalls rot.

Einige Autoren verwenden den isolierten Farbstoff Azur, mischen ihn mit Eosin und bringen ihn als Pulver in den Handel oder auch in Tabletten.

Methode von Leishman.

1. Auflösen einer Tablette oder 0,2 g des Pulvers in 10 ccm Methylalkohol.
2. Übergießen des lufttrockenen Präparates (Fixation und Färbung) 1 Minute.
3. Verdünnung der Farblösung mit gleicher Menge Aq. destill.
4. Abspülen in Aq. destill., Trocknen, Einbetten.

Während die früheren Eosin-Methylenblaufärbungen eine sichere und unbedingt zuverlässige Färbung der neutrophilen Granulation nicht ergeben haben, ist durch die Ehrlichsche Triacidfärbung die Darstellung dieser am schwierigsten darstellbaren, aber außerordentlich wichtigen Granulation stets mit Leichtigkeit zu erzielen.

Die **Triacidfärbung** ist für Übersichtsbilder und für neutrophile Granulation ganz besonders, in erster Linie zu empfehlen. Sie allein ist imstande, Zellen mit wenig neutrophilen Körnchen mit großer Deutlichkeit und Sicherheit zu färben. Die Lösung enthält Methylgrün, dessen drei basische Gruppen (daher der Name triacide Lösung) mit den beiden sauren Farbstoffen Orange G. und Säurefuchsin gesättigt sind. Es entsteht dadurch eine neutrale Verbindung, die neutrophile Granula vorzüglich darstellt.

Der neutrale Farbstoff ist erst in einem Überschuß von sauren Verbindungen löslich, hier in Säurefuchsin.

1. Starke Hitzefixation der lufttrockenen Präparate.

2. Einige Tropfen Triacid mit Pipette entnommen (die Flasche muß stets sorgfältig vor dem Schütteln bewahrt werden). Färbung 5 Minuten.

3. Sorgfältiges Abwaschen in Wasser, bis dieses keine Farbe mehr auszieht.

4. Trocknen zwischen Fließpapier und an der Wärme. Einbetten. Basophile Granula der roten Zellen sind nicht gefärbt, diejenigen der Leukocyten auch nicht, können aber als ungefärbte Körnchen erkannt werden. Die Kerne sind grünlich-bläulich, Strukturen sind nicht deutlich, öfters zeigen die Kerne einzelne schwärzliche Niederschläge: Artefakte, stets ein Zeichen einer nicht mehr tadellosen Lösung! Die eosinophilen Granula erscheinen leuchtend rot, die neutrophilen violettrot. Das Protoplasma der Lymphocyten und „großen Mononukleären" ist ungefärbt oder (bei stärkerer Hitzefixation) schwach rosa. Die Erythrocyten nehmen Orange an.

Wegen der wenig befriedigenden Kernfärbung versucht man öfters noch eine nachträgliche Methylenblautinktion anzuschließen, wodurch dann die Strukturen deutlich werden.

Die **Pyronin-Methylgrünfärbung** von Pappenheim enthält zwei basische Körper, von denen das Pyronin die viel stärkere Base ist, und daher die stark basophilen Substanzen rot färbt. So erhält man leuchtende Rotfärbung des Lymphocytenprotoplasmas, aber auch der Sarkomzellen, der kleineren Myeloblasten, der Plasmazellen und der stark polychromatischen Erythroblasten.

Die Färbung beweist zwar keineswegs die Lymphocytennatur einer Zelle; aber das ist ganz sicher, daß ein Gebilde kein Lymphocyt sein kann, dessen Protoplasma nicht leuchtend rot sich tingiert. Dieser negative Nachweis ist nicht selten recht wertvoll.

Besonders trefflich werden die Nukleolen, und zwar ebenfalls rot gefärbt.

1. Hitzefixationen, event. andere Fixationen.

2. Färbung 5—10 Minuten mit der Lösung von Grübler.

3. Abwaschen. Trocknen. Einbetten.

Dahliafärbung für basophile Granula nach Ehrlich.

Die käufliche Lösung enthält Dahlia in alkoholischer Lösung.

Färbung 4—6 Stunden; kurzes Abspülen in Wasser. Entfärben in Alkohol bis kein Farbstoff mehr abgeht.

Die Mastzellen sind violett granuliert.

Methylenblaujodfärbung nach Türk für Mastzellenfärbung.

1. Fixation in der Hitze bei 120° oder in Methylalkohol.

2. Färbung mit 1% Methylenblaulösung in 50% Alkohol unter vorsichtiger Erwärmung bis zur ersten Rauchbildung.

3. Erkaltenlassen. Ganz kurzes Abspülen mit Wasser.

4. Präparat kommt für ½ Minute in wässerige Jod-Jodkalilösung (1 : 2 : 300).

5. Ganz rasches Abspülen mit Wasser, Trocknen.

6. Einbetten in Jodgummisirup (Jodi puri 1,0, Kal. jod. 3,0, Aq. destill. 100,0, Gummi arabic. q. s. bis zu Sirupkonsistenz).

Die Mastzellen werden tief schwarz, neutrophile und eosinophile Granula nur spurweise gelblich durch Jod. Erythrocyten dunkelgrün.

Schridde hat in neuerer Zeit eine besondere Methode angegeben (Anatom. Hefte. Bd. 28, 1905, S. 2), mit der auch in den Lymphocyten eine Granulation zum Vorschein kommt. Da aber die Ergebnisse dieser Färbung sehr mühsam zu erhalten sind, so hat Schridde folgende neue Methode für Blutausstriche vorgeschlagen:

1. Ausbreiten des Blutes in dünner Schicht auf dem Objektträger.

2. Objektträger kommen sofort und für 12 Stunden in Formol-Müller (1 : 9).

3. Einlegen in Müllersche Flüssigkeit 12 Stunden.

4. Abspülen einige Minuten in gewöhnlichem Wasser, dann in Aq. destill.

5. Einlegen in einprozentiger Osmiumlösung für ½—1 Minute unter Lichtabschluß.

6. Kurzes Abspülen.

7. Färbung mit Altmannscher Anilinwasser-Säurefuchsinlösung. (100 ccm kalt gesättigte filtrierte Lösung von Anilin in Aq. destill. + 20 g Säurefuchsin. Filtrieren.)

Man bringt eine hohe Schicht der Lösung auf den Objektträger, erwärmt 5—6mal über der Flamme, bis jedesmal kleine Dämpfe aufsteigen und läßt zuletzt vollständig erkalten.

8. Nach Fortwischen der angetrockneten Farbstoffränder auf den Seiten des Objektträgers mit Fließpapier

Differenzierung mit Pikrinsäure-Alkohol (gesättigte alkoh. Pikrinsäurelösung 1 : 20% Alkohol 7 Teile). Mehrmaliges Auftropfen, bis das Präparat gelblich oder hellgelblich aussieht.

9. Kurzes Abspülen in Alkoh. absolut.

10. Toluol oder Xylol.

11. Einbetten in Canadabalsam.

Bei dieser Färbung werden die eosinophilen Granula schwarzrot, die neutrophilen (amphophilen) blaß bräunlich-rot; die basophilen bleiben farblos und sehen wie Vakuolen aus.

In den Lymphocyten erscheinen gelblich-karmoisinrote Körnchen, die in ihrer Größe die Mitte zwischen den neutrophilen und eosinophilen inne halten.

Über den Nachweis dieser Lymphocytengranula auf Schnittpräparaten mit der Azur II. Eosin-Aceton-Methode von Schridde siehe S. 17.

Färbungen an Organschnitten.

Eine absolut sichere und schöne Färbung aller Blutzellen in Geweben würde als wichtiger Fortschritt zu begrüßen sein. Leider sind fast alle bisherigen Resultate nur zum Teil befriedigend.

Zur **Fixation** der Gewebsteile ist empfehlenswert Zenkersche Lösung und Formol-Müller (Zieler, Schridde), Zenker-Formol (Pappenheim, Maximow), endlich Methylalkohol + Aceton + Formol (5 : 2 : 1) nach Pappenheim. Benda hat früher Formol-Chromsäurefixation empfohlen, Sternberg Alkohol für Giemsa-Färbung oder Sublimat-Pikrinsäure (für Triacidfärbung), doch scheinen diese letzteren Methoden zumeist nicht distinkte Granulafärbung zu geben.

Als bestes Fixationsmittel von allen dürfte sich die Zenkersche Flüssigkeit bewähren.

Die Paraffinschnitte müssen sehr dünn sein und dürfen 5 μ kaum erreichen.

Die **Färbung** kann mit Triacid gelingen. Dies ist nach meiner Erfahrung indessen nur bei Gewebe der Fall, das nicht länger als wenige Stunden nach dem Tode entnommen worden ist. Dieses Moment spielt für eine gute Färbung stets eine große Rolle.

Sternberg empfiehlt nach Alkoholfixation Giemsa-Färbung (0,5 Farblösung auf 20 ccm gekochtes Aq. destill.) — Färbung 24 Stunden — Abspülen in Wasser — kurze Differenzierung in ½prozentiger Essigsäure, bis der Schnitt rötlich ist — Abwaschen in Wasser — kurze Differenzierung in Alkohol, wobei die Präparate wieder bläulich werden; dann die übliche Einbettung.

Leishman färbt nach komplizierter Vorbehandlung (siehe Original!) 1—1½ Stunden mit 2 Teilen Leishmanscher Lösung auf 3 Teile Aq. destill. — Nachher Differenzierung in Essigsäure 1 : 1500 und Natronlauge 1 : 7000.

Schriddes Azur II.-Eosin-Acetonmethode. Fixation beliebig, z. B. Formol-Müller (Formol 40prozentig 1 Teil, Müller 9 Teile), Färbung Giemsa-Lösung (2 Tropfen auf je 1 ccm Aq. destill.), 20 Minuten. Sorgfältiges Waschen. Trocknen mit Fließpapier; dann für 1 Minute in wasserfreies Aceton puriss. (Kahlbaum). Überführung in säurefreies Xylol oder Toluol. Neutraler Canadabalsam. Aufbewahren im Dunkeln. In Aceton darf Entfärbung nicht eintreten, sonst ist Säure da.

Die neutrophilen Granula sind violettrot, die eosinophilen rot, Mastzellen dunkelblau, alle Kerne blau, Erythrocyten grasgrün. Bindegewebe blaßrötlich.

Eigene Versuche befriedigten bisher nicht vollständig.

Zieler erhielt nur bei dünnsten Paraffinschnitten und peinlich genauer Innehaltung der Vorschriften gute Resultate. Er schlägt daher JENNER- oder MAY-GRÜNWALD-Färbung vor. Die Schnitte dürfen bis 15 μ dick sein. ZIELER färbt mit der GRÜBLERschen Lösung unverdünnt 2 bis 3 Minuten, wäscht in Aq. destill. bis zur ordentlichen Rotfärbung aus, trocknet zwischen Fließpapier, bringt die Präparate wie SCHRIDDE in säurefreies Aceton, wo noch einige blaue Wolken abgehen, dann Xylol und säurefreier Canadabalsam.

Die Mastzellen sind tiefschwarz, eosinophile Granula rot, neutrophile rosa-rotviolett, Erythrocyten blaßgrün-tieforange, Kerne blau.

Assmann bringt folgende Methode in Vorschlag.

Die Gewebeschnitte dürfen 5 μ nicht überschreiten.

1. Übergießen des Präparates mit 40 Tropfen GRÜBLERschem Eosin-Methylenblau in methylalkoholischer Lösung (fertig von GRÜBLER zu beziehen). Färbedauer mehrere Stunden.

2. Übergießen mit 20 ccm Aq. destill., dem 5 Tropfen 1 promillige Essigsäurelösung zugesetzt worden ist. Färbedauer 15 Minuten.

3. Herausnehmen. Kurzes Abspülen in Alkoh. absol. Abspülen in Xylol. Einbetten in neutralen Canadabalsam.

Der Alkohol muß streng wasserfrei sein und dazu einen Bodensatz von ausgeglühtem Kupfersulfat enthalten.

Bei zahlreichen Untersuchungen von FISCHER, die unter meiner Leitung vorgenommen worden sind, wurden die besten Resultate nach der ASSMANNschen Methode erzielt. Allein auch diese befriedigte häufig nicht, indem bei deutlicher Granulafärbung meist die Kernfärbung nicht genügend ausfiel und andererseits bei guter Kerntinktion die Granulation versagte. Nach vielen Versuchen hat sich die folgende Methode von FISCHER, die eine Alaunkarminvorfärbung vorausschickt, als die geeignetste erwiesen.

Fischersche Färbung. Fixation in ZENKER, ZENKER-HELLY, Formol-Müller oder FLEMMING (dieses speziell für Mast- und Plasmazellenfärbung).

A. 1. Kernfärbung in Alaunkarmin 5—20 Minuten.
2. Abspülen in Wasser und Differenzieren mit Salzsäure-Alkohol (4 Tropfen konc. HCl : 100 cm³ 70% Alkohol), bis das Protoplasma farblos erscheint.
3. Auswässern in gewöhnlichem Wasser 5—15 Minuten.
4. Abspülen in Aq. destill.

B. 1. Färbung in einer Mischung von 30 ccm Aq. destill., 7 Tropfen 1 promilliger Essigsäure und 60 Tropfen MAY-GRÜNWALDschem Eosin-Methylenblau während 1—24 Stunden.

2. Abspülen in Brunnenwasser und Differenzieren in 150 ccm Aq. destill. und 1—2 Tropfen Eisessig während einiger Sekunden bis Minuten, bis die Granula distinkt zum Vorschein kommen (Kontrolle unter dem Mikroskop!).

3. Abspülen in Aq. destill.

4. Abtrocknen des Objektträgers bis an den Rand des Schnittes und Absaugen des Wassers vom Schnitte mit Fließpapier.

5. Schnelles Entwässern in absolutem Alkohol eine bis mehrere Sekunden, je nach der Intensität der Mythylenblaufärbung.

6. Aufhellen in säurefreiem Xylol. Canada.

NB. Ist bei der Eosin-Methylenblaufärbung das Methylenblau zu stark in den Vordergrund getreten, so kann man das Präparat noch einige Minuten in 1 promilliger wässeriger Eosinlösung nachfärben und dann eventuell noch in Essigsäure differenzieren.

Literatur über Blutfärbungen.

ASSMANN, Münch. m. W. 1906. Nr. 28. S. 1350. — EHRLICH, Farbenanalytische Untersuchungen. Berlin 1891; Die Anämie. Bd. I. Nothnagelsche Sammlung. — GIEMSA, Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 31. S. 429. Bd. 32. S. 307. Bd. 37. S. 308; Deutsch. m. W. 1905. Nr. 26. — JENNER, Lancet 1899. I. S. 370. — LAPORTE, Fortschritte d. Med. 1903. Nr. 11. — LEISHMAN, British med. Journal. 1901. 21. Sept; Journal of Hygiene. Bd. 4. 1904. — MAY, Münch. med. W. 1906. Nr. 8. — MAY u. GRÜNWALD, Zentralbl. f. inn. Med. 1902. — L MICHAELIS, Zentrbl. f. Bakt. 1901. Bd. 29; Einführung in die Farbstoffchemie. Berlin. 1902. KARGER. — MOSSE, Zieglers Centralbl. 1905. — Nocht, Centralbl. f. Bact. Bd. 24 u. 25; Enzyklopäd. d. mikrosk. Technik. 1903. — PAPPENHEIM, Virchows Arch. Bd. 157. 1899; Grundriß der Farbchemie. Berlin. 1901. HAUSWALD; Deutsch. m. W. 1901. Nr. 46 u. fol. häm. III. 1906. S. 344. — PRÖSCHER, Zieglers Zentralbl. 1905. Nr. 21. — REUTER, Zentralblatt f. Bakt. 1901. Nr. 6. — ROMANOWSKY, St. Petersburger m. W. 1891. — RUBINSTEIN, Zeitschr. f. wiss. Mikrosk. Bd. 14. 1898. — Schridde, Münch. m. W. 1905. S. 1233. 1906. S. 160; Zieglers Zentralbl. 1905. Nr. 19; Zentralbl. f. Physiolog. Bd. 19. 1905. — STERNBERG, Verhandlgn. d. deutsch. Path. Ges. 1903; Zentralbl. f. Pathol. 1905. Nr. 8. — TÜRK, Vorlesungen über klin. Hämatologie. 1904; Wiener kl. W. 1901. Nr. 18. — v. WILLEBRANDT, Deutsch. m. W. 1901. Nr. 4. — ZIELER, Zieglers Zentralbl. 1906. Bd. 17. Nr. 11. — ZIEMANN, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 24. 1898.

Kammerfärbungen.

Da bei der Herstellung von Ausstrichpräparaten häufig einzelne Zellen zerstört werden und auch die Leukocyten in nicht völlig tadellosen Präparaten sich oft etwas ungleich verteilen (polymorphkernige sind häufiger in den dünneren Randschichten, Lymphocyten mehr in den dickeren zentralen), so liegt es nahe, Färbungen in der Zählkammer selbst vorzunehmen.

Diese Färbungen sind aber insofern unvollständig, als es bisher nie gelingt, alle Leukocytenarten völlig differenziert und erkennbar darzustellen. Daher sind die Ausstrichpräparate immer außerdem noch nötig. Gleichwohl ist eine Kammerfärbung recht wertvoll, da ihre Resultate entschieden genauer und auch schneller erreichbar sind als die Ergebnisse der Ausstrichpräparate. Bedingung ist natürlich auch hier, daß mindestens 300 Leukocyten ausgezählt werden, damit der Zufall keine größere Rolle spielt.

Zuerst hat Zollikofer nach diesem Prinzip Färbungen vorgenommen. Er bezweckte namentlich eine Kammerfärbung der eosinophilen Zellen, um deren Zahl mit größerer Genauigkeit festzustellen. Seine Färbungsmethode ist die folgende:

Man macht sich 2 Lösungen, die in dunklen Gläsern aufbewahrt werden.

I.	Eosin w. g. (Grübler)	0,05
	Formalin konz. (40%)	1,0
	Aq. destill.	100,0
	Filtrieren.	
II.	Methylenblau B. X. (Grübler)	0,05
	Formalin konz.	1,0
	Aq. destill.	100,0
	Filtrieren.	

Zum Gebrauch werden aus Tropffläschchen beide Lösungen zu gleichen Teilen gemischt und das Blut mit der Mischpipette für Leukocyten auf $^1/_{10}$ mittels der hergestellten Färbungsflüssigkeit verdünnt. Während 5 Minuten wird die Pipette geschüttelt und dann sofort die Kammerzählung vorgenommen.

Die eosinophilen Granula sind gelblich-karminrot, die neutrophilen grauviolett. Die ungranulierten Lymphocyten und Mononukleären sind durch ihre Größe zu erkennen. Die Kernfärbung ist leider keine deutliche.

Im allgemeinen muß man gleiche Tropfenzahl beider Lösungen zur sicheren Granulafärbung mischen, mitunter kann man aber etwas variieren, wenn die Färbung der Granulation oder der Kerne zu ungenügend ist. Im

ersteren Falle hat man etwas zu viel Methylenblau, im letzteren zu wenig. Eine genügende Tinktion sowohl der Kerne wie der Granula gelingt indessen nicht, so daß man eben am besten auf eine gute Tinktion der Körner tendiert.

Riebes hat zur besseren Kernfärbung die Methode dahin modifiziert, daß er die Methylenblaulösung zuerst allein einwirken läßt und hat daher das Blut zuerst mit dieser Lösung so weit verdünnt, daß nur die halbe Ampulle der Mischpipette gefüllt wird. Zehn Sekunden später füllt er mit der zweiten Lösung vollständig unter Ansaugen bis zur Marke 11. Während 5 Minuten wird geschüttelt, dann die Kammer beschickt und jetzt sind sowohl die Kerne als die Granulationen befriedigend gefärbt.

Türk empfiehlt als Verdünnungsflüssigkeit für die Leukocytenzählung nicht wie sonst ⅓prozentige Essigsäure, sondern folgende Lösung zu verwenden.

Acidi acetici glacial.	3,0
Aq. destillat.	300,0
1% wässerige Gentianaviolettlösung	3,0.

Damit erzielt man nicht allein eine deutliche Darstellung der Leukocyten zur leichteren Zählung in der Kammer, sondern bereits auch schon eine weitgehende Differenzierung. Ich kann nach jahrelangem Gebrauch dieser Methode und nach Benützung ganz ähnlicher Lösungen schon vor der Türkschen Publikation diese Technik aufs beste empfehlen. Man erkennt jetzt in der Kammer die Leukocytenkerne aufs deutlichste, und bei guter Beleuchtung unterscheidet man

die Lymphocyten an ihrem kleinen runden oder leicht eingekerbten Kern und ihrem schmalen Protoplasma.

Die polymorphkernigen Leukocyten sind durch die Kerne leicht erkennbar, leider aber können eosinophile und neutrophile Granula nicht voneinander getrennt werden.

Die Mastzellen haben intensive Färbung angenommen und erscheinen als violettblaue Kugeln, ohne daß man gewöhnlich noch den Kern zu erkennen vermöchte.

Die großen mononukleären Leukocyten haben großes Protoplasma, blasse und wenig scharf abgesetzte Kerne. Kleinere Exemplare können mit den Lymphocyten verwechselt werden.

Die Übergangsformen sind nur schwer mit Sicherheit zu erkennen, am ehesten durch den wenig gelappten Kern und das etwas bläuliche Protoplasma.

Der Geübte wird auch Myelocyten und kernhaltige Rote bald herausfinden, ebenso andere pathologische Zellformen.

Literatur über Kammerfärbungen.

RIEBES, Münch. m. W. 1906. Nr. 31. — TÜRK, Vorlesungen über klinische Hämatologie. Wien 1904. — ZOLLIKOFER, Zeitsch. f. wissensch. Mikroskopie. 1900.

VITALFÄRBUNGEN.

Eigentliche Vitalfärbungen kommen wohl nie vor, weil die lebendige Zelle entweder den Farbstoff nicht aufnimmt, oder wenn derselbe wie Methylenblau doch ins Innere der Zelle dringt, durch Oxydation oder Reduktion unschädlich macht. Dagegen sind absterbende Zellen im hohen Grade empfänglich für gewisse dargebotene Farbstoffe, wie Neutralrot, Methylenblau, Brilliant-Kresylblau, Methylgrün, Methylenazur usw.; mithin liegen stets postvitale Färbungen infolge von Nekrobiose vor. Gleichwohl sind sehr viele präformierte Zellbestandteile mit dieser Methodik elektiv zu färben, wenn auch nebenbei Artefakte entstehen, die der Geübtere indessen unschwer erkennt.

Die Technik dieser „Vitalfärbungen“ ist sehr einfach. Man bringt zu einem kleinen Korn des Farbstoffes einen Tropfen Blut, umrandet das Präparat mit Vaseline und beobachtet die eintretenden Veränderungen in den nächsten Stunden. Noch besser bewährt sich das Ausstreichen und Eintrocknenlassen einer dünnen Schicht der Farblösung auf einem Objektträger. Nachher breitet man den Bluttropfen in der gewohnten Weise über dieser dünnen Farbstoffschicht aus (Methode von PAPPENHEIM, NAKANISHI) oder untersucht über einem hohlgeschliffenen Objektträger (ROSIN und BIBERGEIL) unter sorgfältigem Abschluß der Luft.

An den roten Blutkörperchen verrät sich die Polychromasie; ferner erscheint eine Art basophiler Körnelung, die aber mit der S. 90 erwähnten Granulation der fixierten Präparate absolut nichts zu tun hat. Aufs schönste färbt sich gewöhnlich sehr früh der Erythrocytenkern.

Viel studiert sind die Erscheinungen an den Blutplättchen, bei denen eine blasse periphere Schicht und eine dunkelgefärbte granuläre, vielfach als Kern gedeutete, Partie zum Vorschein kommt. Auch abnorm große Plättchen sind leicht zu erkennen.

An den Leukocyten bemerkt man zuerst eine diffuse Protoplasmadurchtränkung, die bei basischen Farbstoffen wieder verschwindet, sobald der Kern intensiv die Farbe angenommen hat. Nachher treten Granulafärbungen ein, je nach der sauren, neutralen oder basischen Natur des Farbstoffes. An den Lymphocyten heben sich die Nukleolen aufs deutlichste ab, ebenso die azurophilen Granula. Für viele Einzelheiten verweise ich auf die Arbeiten von PAPPENHEIM und von ROSIN und BIBERGEIL.

Literatur über Vitalfärbungen.

Vergleiche auch rote Blutkörperchen und Blutplättchen.

Arnold, Virch. Archiv. Bd. 157 u. Anat. Anzeiger. Bd. 16. — Bloch, Beiträge zur Hämatologie, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 43. — Ehrlich, Die Anämie. I. Teil. Nothnagelsche Sammlung. — Nakanishi, Münch. m. W. 1901. — Pappenheim, Virchows Arch. Bd. 143, 157, 169; Münch. m. W. 1901. Nr. 24; fol. hämat. 1905. S. 260. — Plato, Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 56 u. Münch. m. W. 1900. S. 1257. — Preisich u. Heim, Deutsch. m. W. 1903. — Puchberger, Virch. Arch. Bd. 171. — Rosin u. Bibergeil, Zeitschrift f. klin. Med. 1904. Bd. 54; Virch. Archiv. Bd. 178; Deutsch. m. W. 1902; Berl. kl. W. 1904. — Sacerdotti, Berl. kl. W. 1905.

Die Zählung der Blutzellen.

Die Feststellung der Zahl der roten und weißen Blutkörperchen ist unter den verschiedensten Gesichtspunkten von größter Bedeutung. Glücklicherweise besitzen wir in den Kammerzählungen nach den Prinzipien von Thoma-Zeiss eine durchaus zuverlässige Methodik.

Zum Zwecke der Zählung der morphologischen Elemente muß das Blut verdünnt werden.

Die Zählung der roten Blutkörperchen.

Als Verdünnungsflüssigkeiten benützt man physiologische Kochsalzlösung 0,9 %, oder Toissonsche Flüssigkeit (nicht empfehlenswert) oder weitaus am besten

Hayemsche Lösung:	Hydrarg. bichlor.	0,5
	Natr. sulfur.	5,0
	Natr. chlorat.	1,0
	Aq. destill.	200,0.

I. **Die Verdünnung** wird mit der Mischpipette von Thoma durchgeführt.

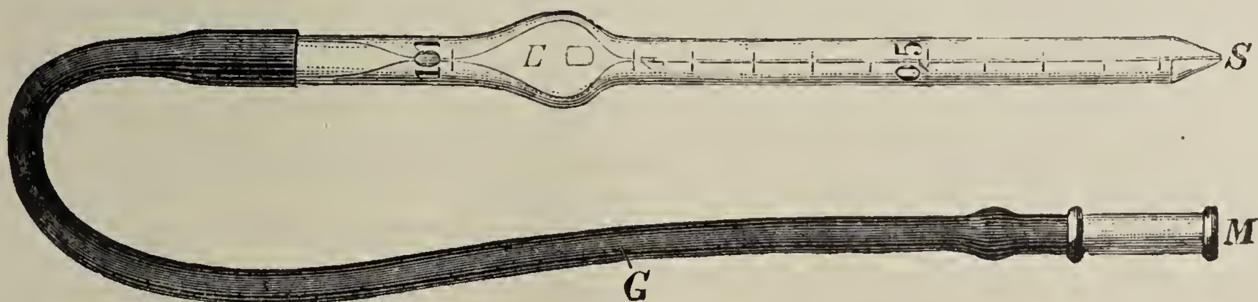


Fig. 2. Mischpipette für rote Blutkörperchen nach Thoma.

Ein genügend großer Bluttropfen wird vorsichtig und langsam angesaugt bis zur Marke 0,5, wenn es sich wahrscheinlich um annähernd normale Erythrocytenwerte handelt, bis 1,0 bei hochgradigen Anämien.

Sodann wird die Spitze *S* der Pipette mit dem Finger rasch von dem anhaftenden Blute befreit und jetzt die Verdünnungsflüssigkeit angesogen. Zunächst soll die Verdünnung zum Zwecke gleichmäßiger Verteilung des Blutes ziemlich rasch vor sich gehen, später aber langsamer, je mehr man mit der Füllung der Ampulle sich der Marke 101 nähert. Diese darf nicht überschritten werden.

Haben sich infolge zu langsamen Arbeitens Gerinnsel gebildet, so ist die genaue Bestimmung unmöglich, und es bleibt nichts anderes übrig als eine neue Pipette zu füllen. Mitunter bilden sich Luftblasen. Entstehen sie schon beim Ansaugen vor der Marke 0,5 (resp. 1,0), so fängt man besser von vorn an. Durch Vorsicht und Benützung eines genügend großen Bluttropfens kann diese Unannehmlichkeit erspart werden. Bilden sich Luftblasen erst in der Ampulle dadurch, daß die Glasperle nicht von allen Seiten gleichzeitig umspült wird, so läßt sich dieser Übelstand noch heben, indem man bei senkrechter Haltung der Pipette durch leichtes Drehen oder gelindes Schütteln die Luft an die Oberfläche der Flüssigkeit hinauftreibt. Wenn man schon beim Ansaugen etwas dreht, so kann auch hier die Blasenbildung vermieden werden.

Ist diese Grenze erreicht, so verschließt man mit dem Finger die Spitze *S* der Mischpipette, damit kein Inhalt mehr heraustritt und erzielt nun eine gleichmäßige Suspension unter leichtem Schütteln durch die Bewegung der Glasperle in der Ampulle. Diese Prozedur muß 2—3 Minuten durchgeführt werden.

II. **Die Füllung der Zählkammer.**

Das Prinzip der Zählkammern besteht darin, daß ein Raum von ganz genau bekanntem Volumen hergestellt wird, und dieser Raum selbst durch eine erst mikroskopische sichtbare feine Einteilung noch in viele einzelne Quadrate geteilt wird.

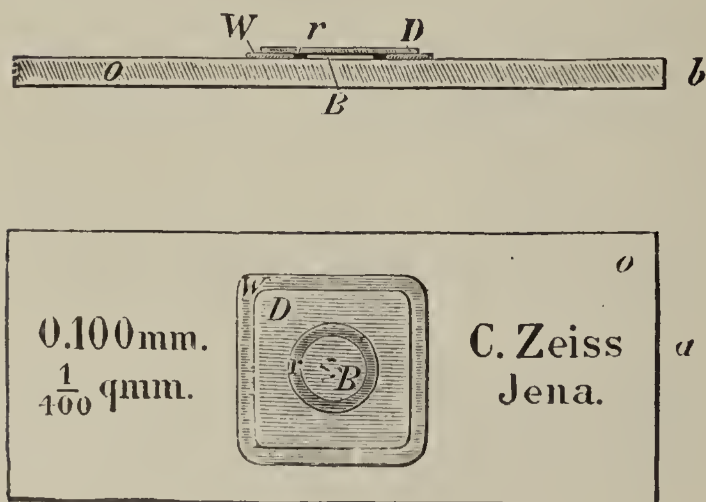


Fig. 3. Zählkammer.
a) Aufsicht, b) Durchschnitt (1/2 nat. Größe).

Die Kammer wird durch ein besonderes dem Instrument beigelegtes Deckgläschen *D* abgeschlossen. Es darf wegen des Fokalabstandes der Linse nicht zu dick, aber auch wegen notwendiger Vermeidung zu großer Elastizität nicht zu dünn sein. Das Deckglas ist richtig aufgelegt, wenn allseitig die Newtonschen Farbenringe als Interferenzerscheinung auftreten und bestehen bleiben; alsdann beträgt die Kammerhöhe 0,1 mm. Auf dem Grunde der Kammer ist eine mikroskopische Gittereinteilung eingraviert, die je 20 Quadrate in 20 Reihen aufweist. Ein solches Quadrat mißt $1/_{20}$ mm Seite, hat also $1/_{400}$ mm² Fläche und bei der Kammerhöhe von $1/_{10}$ mm beträgt mithin der Inhalt des Primas $1/_{4000}$ mm³.

Man bläst aus der Mischpipette einen Teil des Inhaltes aus und verwendet am besten einen Tropfen aus der Mitte der Ampulle zur Füllung der Kammer, nachdem unmittelbar vor der Beschickung der Zählkammer die Spitze der Mischpipette von der anhaftenden Flüssigkeit befreit worden ist. Der nicht allzu große Tropfen wird auf die Kammermitte gebracht und schnell das Deckglas angedrückt. Geschieht dies nicht rasch, so kann sich das Blut natürlich sedimentieren, und es entstehen enorme Fehler. Beim Andrücken ist die Bildung von Luftblasen absolut zu vermeiden, indem man das Deckglas zuerst auf einer Kante auflegt, dann mit dem Tropfen in Berührung bringt und erst jetzt völlig senkt. Es muß sich auch das Blut gleichmäßig ausbreiten. Unter allen Umständen soll der Boden (*B*) der Zählkammer bis zur ringförmigen Rinne *r* vollständig ausgefüllt werden, weil sonst die peripheren Schichten an Blutkörperchen außerordentlich ärmer sind als die zentralen. Es tut auch gar nichts, wenn etwas Flüssigkeit in die Rinne hineingelangt. Dagegen galt es bisher als durchaus unstatthaft, daß sich auch außerhalb der Rinne unter dem Deckglas noch etwas Flüssigkeit findet. Türk hat neuerdings indessen darauf aufmerksam gemacht, daß man sogar mit Vorteil auf beide Seiten der Rinne einen ganz kleinen Tropfen absichtlich anbringt, sofern nachher die Newtonschen Ringe deutlich erscheinen.

Für die richtige Höhe der Kammer ist es gleichgültig, ob unter dem Deckgläschen Luft oder Wasser sich befindet; wichtig ist allein, daß Newtonsche Ringe erscheinen, indem jetzt die geforderte Höhe erreicht ist. Durch zahlreiche Zählungen und optische Berechnungen ist die Zulässigkeit dieser neuen Methodik erwiesen, und ich bediene mich ihrer sehr gern, weil das Deckglas viel fester anhaftet und erst beim sicheren und konstanten Anschluß desselben die richtige Kammerhöhe garantiert ist. In der Tat kann man sich bei der (unstatthaften!) nicht vollständigen Füllung des Kammerbodens leicht überzeugen, wie verschieden weit die Flüssigkeit reicht, wenn das Deckglas sehr gut oder wenn es nur lose haftet.

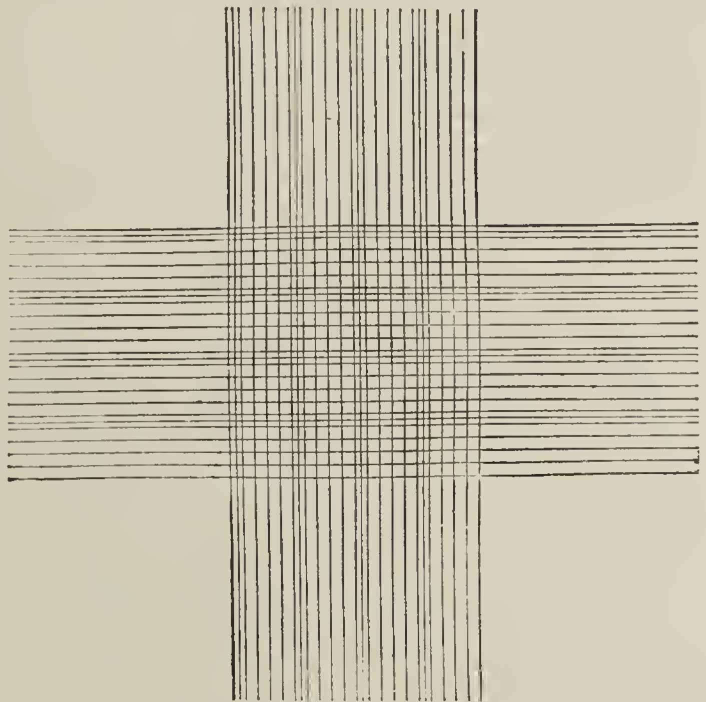


Fig. 4. Netzteilung nach Thoma. (20 mal vergr.)

Ist die Kammerfüllung vollendet, so wartet man 2 Minuten ab, damit sich die Blutkörperchen absetzen. Jetzt kontrolliert man mit schwacher Vergrößerung, ob die Verteilung der Zellen überall gleichmäßig erfolgt ist und nicht etwa die Peripherie weniger Blutkörperchen empfangen hat. Im letzteren Falle könnte natürlich von einer richtigen Zählung keine Rede sein. Für eine sichere Berechnung der Erytrocyten muß die mittel-

starke Vergrößerung (*D* des Mikroskopes von ZEISS) und eine sehr gute Lichtquelle (weiße Wolke oder am besten Auerlicht!) benützt werden. Die feine Netzteilung soll mit großer Deutlichkeit hervortreten.

Man beginnt jetzt die Zählung in der linken oberen Ecke der Kammer.

Zum Zwecke leichter Orientierung ist die 1., 6., 11. und 16. Reihe der kleinen Quadrate, wie das die vorliegende Reproduktion veranschaulicht; durch eine besondere Linie geteilt und dadurch gekennzeichnet. Die Erythrocyten liegen natürlich öfters auf den Grenzlinien der kleinen Quadrate. Wollte man alle nur tangierenden Zellen mitzählen, so würde selbstverständlich ein großer Fehler entstehen. Man soll daher nur diejenigen Blutzellen berücksichtigen, die wenigstens zur Hälfte dem kleinen Quadrat angehören, oder aber man zählt von den tangierenden nur diejenigen, die die linke und obere, nicht aber die rechte und untere Grenzlinie schneiden.

Es wird jetzt durch Verschiebung der Zählkammer (am besten mit verschiebbaren Objekttisch!) die Zahl der Blutkörperchen in 20 nebeneinander liegenden kleinen Quadraten, d. h. in einer Reihe ermittelt und notiert. Jetzt wird die folgende zweite Reihe durchgezählt usw., bis wenigstens zehn Reihen bestimmt sind. Die Resultate dürfen untereinander nicht allzu stark abweichen, sonst ist die Verteilung keine gute.

Sehr zu empfehlen ist es, noch andere Reihen abseits der zentralen Partie zu bestimmen. Mit der THOMA-ZEISSschen Kammer ist dies freilich nicht möglich; aber mit den von ZAPPERT, ELZHOLZ, TÜRK usw. angegebenen, auf S. 28 u. 29 reproduzierten Zählkammern geht das sehr wohl, und dann gewinnen die Resultate, sofern sie auch jetzt annähernd gleich ausfallen (und das muß verlangt werden!), ganz bedeutend an Zuverlässigkeit.

Alle Ergebnisse können außerdem erst Anspruch auf Genauigkeit erheben, wenn sie aus einer sehr großen Erythrocytenzahl (etwa 1000) ermittelt sind. Dann mag der Fehler immer noch 3% betragen (REINERT). Bei schweren Anämien muß man daher viel mehr als 10 Reihen, ja viel mehr als 20 Reihen zählen; mithin reicht dafür die ursprüngliche THOMA-ZEISSsche Kammer gar nicht aus, und es sollte daher ganz allgemein nicht nur für die Leukocytenbestimmung, sondern schon für die Ermittlung der Erythrocytenwerte eine der größeren Kammern von ZAPPERT, ELZHOLZ oder TÜRK angeschafft werden.

Die Berechnung der Erythrocytenzahl im Kubikmillimeter ist leicht, wenn man sich daran erinnert, daß jeder kleine Kubus mit dem kleinen Quadrat als Grundfläche = $^1/_{4000}$ mm³ Inhalt besitzt und daß außerdem in der Pipette beim Ansaugen des Blutes bis zur Marke 0,5 eine 200fache Verdünnung erzielt worden ist. Man zählt also 200 kleine Quadrate = 10 Reihen und multipliziert den gefundenen Wert mit 4000.

Die weißen Blutzellen dürfen natürlich nicht mitgezählt werden. Man kann sie bei Verdünnung mit HAYEMscher Lösung auch ohne Schwierigkeit erkennen, da sie nicht den gelblichen Hämoglobinfarbenton besitzen. Zwar sind sie gewöhnlich

im Vergleich zu den roten Blutkörperchen so selten, daß sie gar keine Rolle spielen. Bei starken Anämien und Leukocytosen könnten aber doch wesentliche Fehler entstehen. Bei Leukämie müssen sie besondere Berücksichtigung finden und dürfen nicht mitgezählt werden. Hier kann man auch so verfahren, daß man zuerst bei Verdünnung mit HAYEMscher Flüssigkeit alle korpuskulären Elemente zählt und nachher in Essigsäure die Leukocyten bestimmt und die Erythrocyten dann aus der Gesamtsumme — weiße Zellen berechnet.

Die Mischpipetten müssen nach jedem Gebrauche aufs sorgfältigste (am besten mit einem Gebläse) zuerst mit Wasser, dann mit absolutem Alkohol, endlich mit Äther gereinigt werden. Von Zeit zu Zeit empfiehlt sich eine gründliche Säuberung mit Kalilauge. Diese ist auch dann nötig, wenn Koagula sich gebildet haben oder die Pipette verstopft ist. Man läßt die Kalilauge ½—1 Tag lang einwirken, nachher kommt langdauerndes Ausspülen mit Wasser, dann Alkohol und Äther wie sonst.

Die Zählkammer darf nur mit Wasser gereinigt werden, Alkohol, Äther usw. würden den Kitt (Canadabalsam) auflösen. Bei stärkerer Verunreinigung kann 1 Tropfen Kalilauge zur Reinigung gebraucht werden.

Vor dem Gebrauch müssen Mischpipette und Zählkammer absolut trocken und staubfrei sein, die Glasperle soll nicht anhaften und allen Bewegungen folgen.

Die Zählung der Leukocyten.

Die Ermittlung der Leukocytenzahl erfolgt nach demselben Prinzip; dagegen ist es durchaus unstatthaft, in der gleichen Kammer rote und weiße Zellen, selbst unter Methylviolettzusatz zur besseren Erkennung der Leukocyten, gleichzeitig zu zählen. Die farblosen Blutzellen sind fast stets viel zu spärlich, und nur aus großen Werten darf eine Berechnung erfolgen. Daher ist eine so starke Verdünnung des Blutes, wie sie bei der Erythrocytenzählung durchgeführt wurde (1 : 200), hier unbrauchbar. Man benützt besondere Mischpipetten für weiße Blutkörperchen, die nur eine 10fache Verdünnung erzielen lassen. Sie tragen daher am Ende der Ampulle die Marke 11 (nicht 101).

Als Verdünnungsflüssigkeit benützt man ⅓% oder 1% Essigsäure wegen ihrer Fähigkeit, die roten Blutkörperchen durchsichtig zu machen und die Leukocytenkerne deutlich darzustellen. Natürlich werden auch eventuell vorhandene kernhaltige rote Zellen jetzt auffällig.

Der Geübtere erkennt die Erythroblasten und kann sie einfach bei der Leukocytenzählung übergehen. Zuverlässiger ist es aber, wenn zuerst alle kernhaltigen Elemente, gleichgültig welcher Art, ermittelt werden, und wenn nachher aus den gefärbten Trockenpräparaten der Prozentsatz der Erythroblasten berechnet und dann auch die wahre absolute Leukocytenzahl festgestellt wird.

Völlig unrichtig ist die überall gelesene Angabe, daß in der Essigsäure die Erythrocyten quellen oder gar zerstört werden. Wie man sich leicht bei Zusatz von Gentianaviolett, besonders an den polychromatischen und daher gefärbten Zellen überzeugen kann, tritt eine Durchmesservergrößerung gar nicht auf. Neutralisiert man die Kalilauge, so sind die angeblich zerstörten roten Blutzellen auch wieder da.

Besonders empfehlenswert ist das Zusetzen eines Farbstoffes zu der Essigsäure, so daß die jetzt gefärbten Zellkerne mit größter Deutlichkeit sich dem Auge präsentieren, und nunmehr auch eine bessere Differenzierung möglich ist. Wir haben dies bereits bei den Kammerfärbungen erörtert. Als solche Verdünnungsflüssigkeit ist vor allem die von Türk vorgeschlagene zu benützen:

Acid. acetic. glac.	3,0
1 % wässerige Gentianaviolettlösung	3,0
Aq. destill.	300,0.

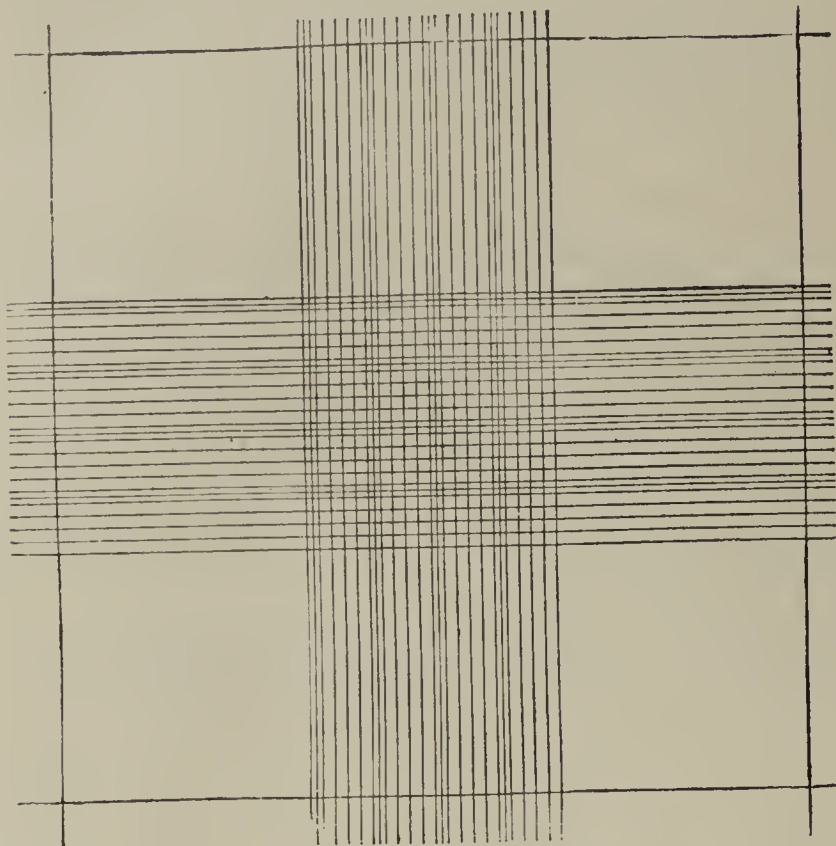


Fig. 5. Netzteilung nach Zappert. (20 mal vergr.)

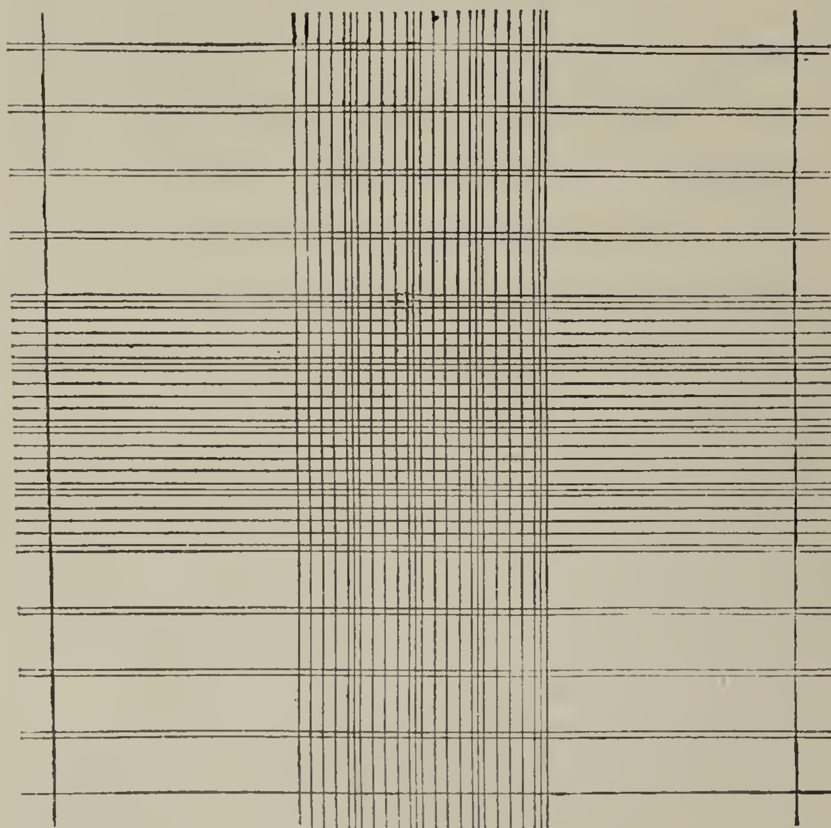


Fig. 6. Netzteilung nach Elzholz. (20 mal vergr.)

Die Ermittlung der Leukocytenwerte wird damit nicht nur viel rascher, sondern auch exakter erreicht und auch eine differentielle Zählung möglich. Ich verweise auf das S. 21 Gesagte.

Endlich ist auch die gewöhnliche Thoma-Zeisssche Kammer zur Gewinnung eines sicheren Resultates zu klein; denn nur aus einer großen Zahl der Elemente kann ein genauer Wert gewonnen werden.

Es ist daher notwendig, eine Netzteilung zu gebrauchen, die sich nicht nur auf das Zentrum der Kammer, sondern auch noch über viele anliegenden Partien erstreckt. Eine solche Netzteilung besitzt die Zählkammer nach Zappert (vgl. Abbildung).

Hier sind 9 Thoma-Zeisssche Felder aneinander gereiht und können 5 Felder genau gezählt und 4 weitere wenigstens abgeschätzt werden.

Dasselbe Prinzip verfolgen die noch geeigneteren Zählkammern nach Elzholz und nach Türk (siehe Fig. 6 u. 7).

Es kann nicht genug betont werden, daß nur Leukocytenwerte, die mit diesen Kammern gewonnen worden sind, Anspruch auf Zuverlässigkeit erheben dürfen. Es sollten daher nur noch solche Kammern im Gebrauche stehen. Ich selbst habe seit vielen Jahren nie andere Apparate mehr benützt.

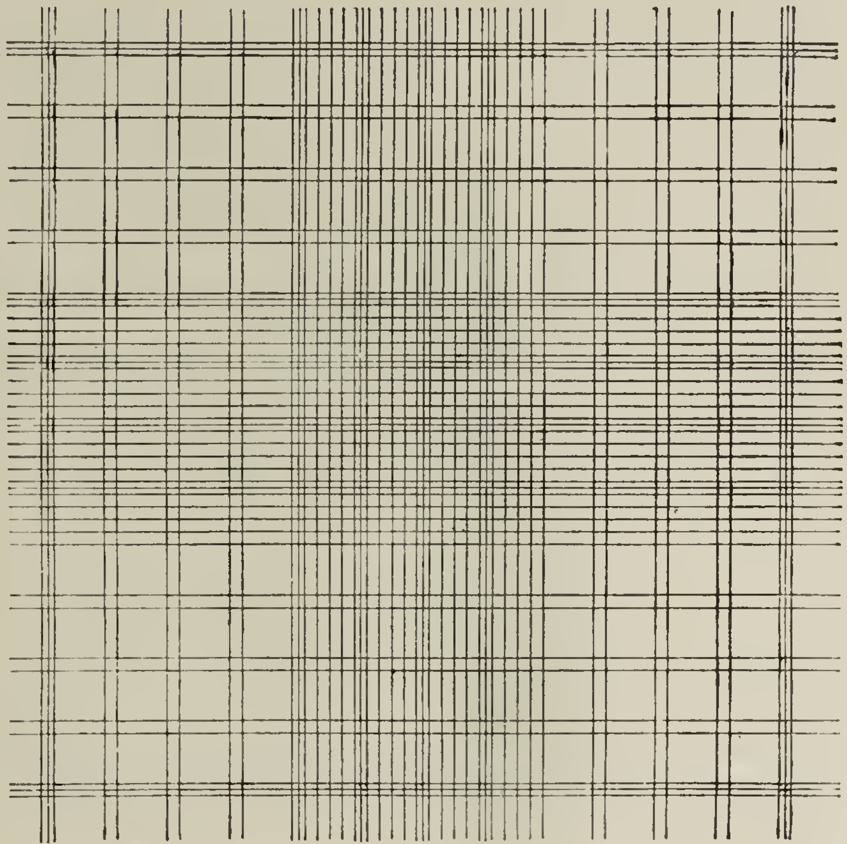


Fig. 7. Netzteilung nach TÜRK. (20 mal vergr.)

Die Herstellung der Verdünnung, die Füllung der Kammer und die Zählung der Leukocyten erfolgt ganz in derselben Weise wie bei den roten Blutkörperchen.

Eine kleine THOMA-ZEISSsche Kammer enthält normal 70—80 Leukocyten. Wenn immer möglich, soll man zur Berechnung der Gesamtzahl etwa 300 weiße Blutkörperchen verwenden. Auch hier dürfen natürlich die Einzelwerte der kleinen Kammern nicht allzusehr divergieren. Bei starken Leukocytosen verdünnt man besser auf $^1/_{20}$ durch Ansaugen des Blutes bis zur Marke 0,5, bei den hohen Zahlen der Leukämie muß die Pipette für Erythrocyten, das heißt, eine Verdünnung von 1:100, benützt werden.

Das Verschieben der Zählkammer erfolgt am besten von Hand. Zur Berechnung geht man von der Einzelkammer aus, die 400 kleine Quadrate besitzt und also einen Gesamtinhalt von $400 \times {}^1/_{4000}$ mm³ $= 0{,}1$ mm³ aufweist. Da die Verdünnung auf $^1/_{10}$ durchgeführt wurde (Ansaugen bis Marke 1,0), so muß der für die Einzelkammer erhaltene durchschnittliche Wert aus den 9 Bestimmungen einfach mit 100 multipliziert werden (mit 200 bei Ansaugen auf 0,5).

ZÄHLUNG DER BLUTPLÄTTCHEN.

Die Zählung der Blutplättchen begegnet dadurch ganz besonderen Schwierigkeiten, daß diese Gebilde überaus rasch verkleben, konfluieren und sich damit einer genauen Feststellung entziehen. Bei ganz schnellem Arbeiten mit Mischpipette und TÜRKscher Leukocytenzählflüssigkeit kann es gelingen, eine Kammerzählung zu erzielen; doch glauben manche

Autoren, daß alsdann eine unkontrollierbare Zahl von Plättchen an den Wandungen der Mischpipette hängen bleiben und daher das erhaltene Resultat zu ungenau sei.

Es ist daher zweckmäßiger, nach dem Vorschlag von Bizzozero den Bluttropfen direkt in einer 14 proz. Magnesiumsulfatlösung aufzufangen. Hierin werden zwar die Plättchen etwas deformiert, aber sie bleiben isoliert und können in der Zählkammer ermittelt werden, indem man das Verhältnis zwischen roten Blutkörperchen und Plättchen bestimmt und nachher durch eine Erythrocytenzählung die gewünschten absoluten Werte erhält.

Sahli empfiehlt der Magnesiumsulfatlösung so viel Methylviolett zuzusetzen, daß die Flüssigkeit in einem Meßzylinder von 10 cm³ noch gut durchsichtig erscheint. Jetzt sind die Plättchen auch gefärbt und können nun leicht in ihrem Verhältnis zu den Erythrocyten in der Zählkammer bestimmt werden.

Man bringt also nach gründlicher Reinigung der Fingerkuppe einen Tropfen dieser Verdünnungsflüssigkeit auf die Haut, sticht durch den Tropfen durch, saugt mit der Mischpipette an, sorgt durch vorsichtiges Schütteln für eine gleichmäßige Verteilung und bestimmt in der Zählkammer das Verhältnis der Plättchen zu den Erythrocyten.

Die Zählung der Leukocytenarten in gefärbten Trockenpräparaten.

In neuerer Zeit hat man immer mehr erkannt, daß mit der Feststellung der absoluten Leukocytenzahl die Untersuchung keineswegs zu Ende geführt ist, sondern daß gar nicht selten dem absoluten Werte der verschiedenen Arten von weißen Blutkörperchen die größere Bedeutung zufällt. So kann die Gesamtzahl ganz normal sein, aber ein stark abweichender Teilwert z. B. der Lymphocyten oder der Eosinophilen zeigt doch pathologische Verhältnisse an. Neben der Kammerfärbung und Differenzierung der einzelnen Arten kommt der Auszählung in den Trockenpräparaten die größte Wichtigkeit zu.

Wenn man in tadellos hergestellten, gefärbten Präparaten eine große Zahl von Leukocyten durchsieht und in einer Tabelle klassifiziert, so erhält man leicht die Prozentwerte der einzelnen Arten und kann aus der vorher bestimmten Gesamtzahl der weißen Blutzellen auch die Partialwerte berechnen.

Zu einer sicheren Feststellung muß eine große Zahl von Leukocyten klassifiziert werden, weil sonst natürlich der Zufall bei kleiner Zahl arge Irrtümer schaffen kann. 300 Zellen müssen mindestens analysiert werden, besser noch mehr. Für eine

irgend wie sichere Feststellung einer spärlich vertretenen Art, z. B. der Plasmazellen, der Mastzellen, der Eosinophilen, muß man unbedingt 1000 Zellen durchgehen.

Ich lege eine kleine Tabelle neben mich, die an ihrem Kopfe die verschiedenen Namen der einzelnen Arten trägt, z. B.

Normoblast.	Megablast.	Myelocyt.	Neutr.	Eos.	Basoph.	Lymphocyt.	Monon.	Übergf.	Plasmaz.	usw.

und notiere mit einem Strich die auftauchende Art.

Es geht natürlich nicht an, dieselbe Zelle zweimal unter die Augen zu bekommen und zu zählen. Bei einem größeren Präparate, das reich an Leukocyten ist, bleibt die Wahrscheinlichkeit, auf die gleichen Zellen wieder zu kommen, gering; man darf also hier „blind", d. h. nach beliebigen Richtungen verschieben. Am zweckmäßigsten ist aber stets, und bei kleiner Leukocytenzahl allein zulässig, die Zählung von Gesichtsfeldreihen mit verschiebbarem Objekttisch. Man geht nach bestimmter Richtung vor und analysiert systematisch das Präparat. Natürlich müssen eventuell zerquetschte Zellen auch gezählt werden. Bei den granulierten Zellen ist die Einordnung zerdrückter Exemplare wegen der sichtbaren Granulation leicht; bei den anderen kann das schwer fallen oder ganz unmöglich sein. Manche Autoren hielten diese Gebilde sogar für Degenerationsformen und zählten sie besonders. Das letztere soll man tun, auch dann, wenn man an die Präexistenz der Degeneration nicht glaubt.

Die Analyse nach einzelnen Gesichtsfeldern ist für gewöhnlich abzuraten, weil es außerordentlich lange geht, bis eine Zählung vollendet ist. Viel zweckmäßiger analysiert man bei langsamem Verschieben, wobei natürlich auch die periphersten Partien des Kreises, in denen die Leukocyten nur kurz auftauchen, sorgfältig beachtet werden müssen. Einzig bei Leukämie, wenn im Gesichtsfeld die Zahl der verschiedenen Gebilde zu groß wird, benützt man die quadratische Okularblende, welche die Ausschaltung der peripheren undeutlicheren Zellen gestattet und das Gerichtsfeld nach Bedarf einengt. Auch für Ausstrichpräparate aus hämopötischen Organen ist die Verwendung dieses Instrumentes nicht zu umgehen.

Früher wurden häufig die Prozentverhältnisse allein ermittelt; ja es gibt große Arbeiten, die nur solche Angaben enthalten. Das ist durchaus unzulässig und kann zu groben Täuschungen[1] führen. Der Organismus kümmert sich nicht um Prozente. Wichtig ist allein der absolute Wert. Lediglich der Bequemlichkeit wegen mag man an den prozentigen Angaben festhalten, indessen nur unter gleichzeitiger Angabe der Gesamtleukocytenzahl, so daß der Partialwert leicht berechnet werden kann.

Besonders übersichtlich ist die graphische Darstellung fortlaufender Leukocytenbefunde in sog. Leukocytenkurven, aus denen sehr wichtige Aufschlüsse über die Funktion der blutbildenden Organe erhalten werden.

Absolut unzuverlässig ist die Berechnung der Leukocytenzahl aus dem Verhältnis der roten zu den weißen Zellen im Trockenpräparate, wobei dann der Leukocytenwert aus der allein ermittelten Zahl der roten Blutkörperchen gewonnen wird. Die Konstruktion eines sog. Cytenquotienten $\frac{\text{Erythrocyt}}{\text{Leukocyt}}$ hat überhaupt keinen Sinn; denn die Bildungen der beiden Zellformen ist voneinander unabhängig. Fort also mit solch erzwungenen Relationen, die nur täuschen und zu den ärgsten Irrtümern führen!

---

[1] Beispiel: Perniziöse Anämie hat oft 50 und mehr Prozent Lymphocyten. Dies ist nur eine prozentliche Vermehrung; absolut besteht wegen der niedrigen Gesamtzahl sogar oft leichte Verminderung. Es ist daher ein grober Irrtum, wenn einzelne Autoren hier an lymphatische Überproduktion, ja sogar an Pseudoleukämie gedacht haben.

Bestimmung des Hämoglobingehaltes.

Die Bestimmung des Hämoglobinwertes ist von hervorragendem klinischen und praktischem Interesse. Leider sind die bisher angewandten Methoden noch nicht absolut genau, wenn auch die Fortschritte in der letzten Zeit immerhin recht ansehnliche geworden sind.

Es ist ein weitverbreiteter und trotz vielfacher Mahnungen noch durchaus nicht überwundener Irrtum, wenn viele, selbst Ärzte den Hämoglobinmangel aus der blassen Gesichtsfarbe erkennen wollen. Sahli hat schon vor langen Jahren auf das irrige dieser Auffassung hingewiesen, und die Erklärung gegeben, daß lediglich Undurchsichtigkeit der Haut oder geringer Blutgehalt derselben recht bedeutende Blässe hervorbringen kann. Gewöhnlich sind diese Zustände schon daran erkennbar, daß die Konjunktiva, das Zahnfleisch und die Lippen keineswegs an dieser Anämie teilnehmen. Doch darauf wird kaum geachtet. Ungezählte werden mit Eisenpräparaten behandelt, die absolut normale Hämoglobinwerte besitzen. Welchen Erfolg eine solche Therapie zeitigt, läßt sich leicht ausmalen. Man muß heutzutage überhaupt verlangen, daß jeder Eisenmedikation eine Blutuntersuchung und außer sorgfältiger Anamnese, mindestens doch eine Hämoglobinbestimmung vorausgehen soll.

Der Geübtere vermag schon den hervorquellenden Bluttropfen annähernd richtig zu beurteilen. Nur geringer Übung bedarf es, zu erkennen, ob Anämie vorliegt oder nicht, ebenso um heraus zu finden, ob die Blutarmut hochgradig oder mittelstark sei.

Läßt man den Bluttropfen auf ein Stück Fließpapier oder saubere Leinwand auffallen, so wird eine approximative Schätzung noch leichter. Darauf basiert

Die Hämoglobin-Skala von Tallquist. Dieselbe enthält eine empirisch festgestellte Reihe von Farbennuancen, die in ihren Abstufungen ungefähr den Farbentönen von Blutlösungen entsprechen, deren Hämoglobinwerte je 10% auseinander liegen. Für die Zwecke des Praktikers mag diese Bestimmung genügen.

Man bringt einen Bluttropfen auf das der Skala beigegebene Filtrierpapier, worin er sich verteilt und bald eintrocknet. Jetzt kann die Färbung mit der Skala verglichen und der ungefähre Hämoglobinwert eruiert werden.

Auf kolorimetrischen Vergleichen beruhen auch eine große Zahl von Apparaten zur Hämoglobinbestimmung. Bei den einfacheren, aber natürlich ungenaueren Methoden, wird das Hämoglobin mit einer haltbaren Farblösung verglichen, die nicht chemisch identisch, sondern nur färberisch ähnlich beschaffen ist. Vorzuziehen ist natürlich der kolorimetrische Vergleich mit derselben Substanz, wie das in der Hoppe-Seyler Doppelpipette und dem neuen Sahlischen Hämometer verwirklicht ist. Hier wird das

Hämoglobin in Hämatin, dort in CO-Hämoglobin verwandelt und mit Lösungen gleicher chemischer Natur verglichen, so daß die Farbennuance wirklich dieselbe ist, was zur Gewinnung eines genauen Resultates ganz wesentlich beiträgt.

Das Hämoglobinometer von Sahli-Gowers.

Dieses Instrument, wohl bisher weitaus am meisten gebraucht, enthält in einem Röhrchen 2 cm³ einer Pikrokarminlösung eingeschmolzen, die in ihrer Farbnuance möglichst genau einer 1 proz. Lösung des normalen Blutes entspricht.

Ein zweites Röhrchen ist oben offen und so graduiert, daß 2 cm³ Flüssigkeit bis zur Marke 100 reichen. Bei richtiger Kalibrierung muß die Höhe der Marke 100 der Höhe der Flüssigkeit im Vergleichsröhrchen entsprechen. Die Graduierung ist bis 140 durchgeführt und geht bis auf die Einer.

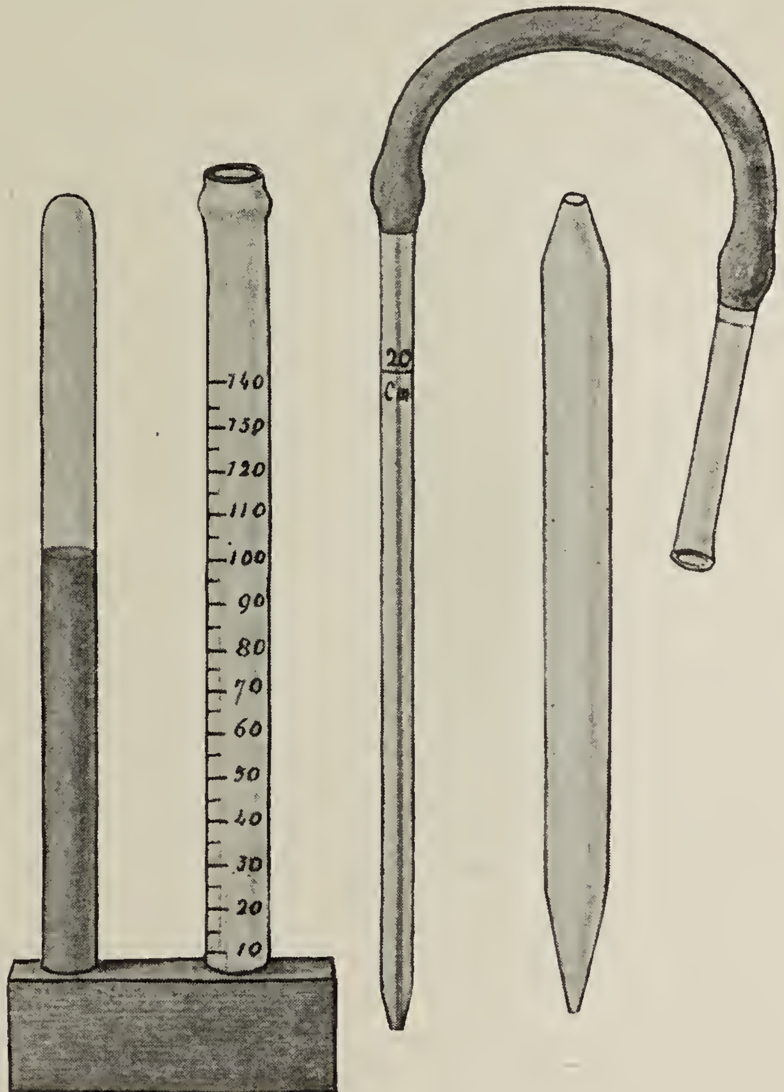


Fig. 8. Hämoglobinometer von SAHLI-GOWERS.

Der hervorquellende Bluttropfen wird in einer 20 mm³ fassenden Kapillarpipette bis zur Marke aufgesaugt. Schon vorher ist etwas Wasser in das graduierte Röhrchen gebracht worden, und in dieses hinein wird jetzt das Blut befördert, nachdem die Pipette an ihrer Spitze von dem äußerlich anhaftenden Blut befreit worden ist. Nun wird die Pipette mehrmals mit Wasser gefüllt, und dieses in das graduierte Röhrchen hineingeblasen, damit auch die letzten Spuren von Hämoglobin mitberechnet werden. Die Blutlösung muß jetzt weiter verdünnt werden bis zur färberischen Übereinstimmung mit dem Vergleichsröhrchen. Dazu dient ein Glasröhrchen, aus dem das Wasser tropfweise herausquillt. Es ist nötig, ein weißes Seidenpapier hinter die beiden Lösungen zu halten, um die Farben besser vergleichen zu können. Der Vergleich muß im durchfallenden Lichte geschehen und deshalb bringt man beide Röhrchen in die dazu bestimmten Öffnungen des beigegebenen Kautschukpflöckchens. Je näher man der Farbe des Vergleichröhrchens kommt, desto vorsichtiger wird Wasser zugesetzt, um die Grenze nicht zu überschreiten. Die störende Einteilung des Röhrchens wird am besten seitwärts gedreht, um die Vergleichung besser ausführen

zu können. Stets muß die Blutlösung durch leichtes Schütteln und Umdrehen, wobei man mit dem Finger die Öffnung verschließt, sorgfältig gemischt werden; auch dürfen keine Gerinnsel sich bilden. Bei richtiger Farbenübereinstimmung erhält man den Hämoglobinwert des untersuchten Blutes in Prozenten, wobei 100% als der normale Wert betrachtet wird. Für Untersuchungen bei Nacht muß eine andere Vergleichsfarbe benützt werden; deshalb wird dem Instrumente noch ein Röhrchen für die Untersuchung bei künstlichem Lichte beigegeben, bei dem Blutlösungen einen dunkleren Farbenton zeigen.

Mögliche Fehlerquellen der Bestimmung.

1. Der größte Fehler des Instrumentes besteht in der geringen Haltbarkeit der Vergleichslösung. Wenn man alte Röhrchen mit neuen vergleicht, so können ungeheure Unterschiede hervortreten. Es bleibt daher nichts anderes übrig, als diese Vergleichsröhrchen alle 1—2 Jahre neu anzuschaffen oder wenigstens sich zu überzeugen, daß eine Abblassung nicht eingetreten ist.

2. Ein anderer Übelstand ist die Tatsache, daß die Standardlösung nur schwer so hergestellt werden kann, daß ihre Farbennuance mit derjenigen einer Blutlösung übereinstimmt. Für ein farbenempfindliches Auge ist dies überhaupt nie ganz der Fall. Dadurch wird natürlich die Ablesung erschwert und ungenau.

3. Beim Umdrehen der Blutlösung gehen unkontrollierbare Mengen verloren, indem sie an dem Finger haften bleiben, der das Röhrchen verschließt. Man tut daher gut, das Umstülpen unter Fingerabschluß erst bei annähernder Farbengleichheit vorzunehmen und vorher durch Schütteln die Lösung zu mischen. Das Umdrehen ist schließlich für die völlige Gleichmäßigkeit durchaus nötig. Daher kann man zur Vermeidung dieser Fehlerquelle einen kleinen Kautschukpfropf zum Abschluß des Röhrchens benützen.

4. Der optische Ablesungsfehler des Instrumentes beträgt mindestens 5—10%. Innerhalb dieser Breite kann man sich unsicher fühlen, ob bereits Farbengleichheit besteht oder noch nicht. Das mag man, für ungefähr normal hohe Werte schließlich, wenn auch ungern genug, noch hinnehmen, im Erwägen, daß so große Schwankungen schon physiologisch vorkommen. Für die Beurteilung therapeutischer Erfolge und für die Feststellung niedriger Hämoglobinwerte ist das aber zweifellos zu viel. Für den letzten Fall kann man, wie ich das seit 9 Jahren ausübe, eine vorzügliche Korrektur vornehmen, wenn man mit der zwei- oder dreifachen Blutmenge arbeitet. Vorausgesetzt, der wirkliche Wert wäre 25%, so läßt uns die gewöhnliche Prüfung oft im Zweifel, ob 20, 25 oder 30% vorhanden sind. Dies kommt zum Teil davon her, daß bei so niedrigen Hämoglobinwerten der Wasserzusatz nicht sorgfältig genug vorgenommen werden kann (Sahli). Nehme ich nun 3×20 mm³ indem ich drei Kapillarpipetten fülle (jede muß natürlich vollkommen trocken sein!), so fühlt man sich zwischen den Werten 70—75—80 unsicher. Der Geübte freilich kann wohl stets noch die entferntesten Werte ausschließen und die Fehlerbreite zwischen 72—78 einengen. Nun hat man aber den erhaltenen Wert durch 3 zu teilen, und damit wird auch der Fehler auf ⅓ reduziert. Man hat also $72/3 = 24$% oder $78/3 = 26$%. Damit kann also tatsächlich eine außerordentlich genaue Bestimmung gemacht werden.

Um den Übelstand zu heben, daß Standardlösung und Blutflüssigkeit wegen chemischer Verschiedenheit in ihrer Farbennuance divergieren, hat Sahli ein neues Instrument konstruiert, das nun tatsächlich Vorzügliches leistet. Es ist dies das

Hämometer von Sahli.

Es wird das Blut der Kapillarpipette in die 10fache Menge Zehntel-Normalsalzsäure hineingeblasen, die man bis zur Marke 10 des Röhrchens aufgefüllt hat.

In wenigen Sekunden ändert sich der rote Hämoglobinfarbenton in ein dunkles Braun, indem salzsaures Hämatin entstanden ist. Die Standardlösung enthält denselben chemischen Körper, der vollkommen haltbar darin konserviert ist. Damit ist absolute Gleichheit der Farbnuance gewonnen und die Ablesung außerordentlich erleichtert.

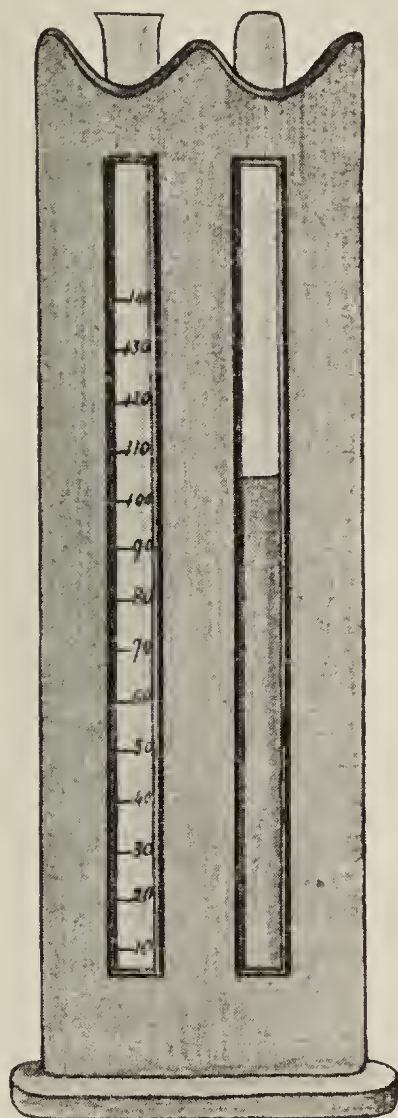


Fig. 9.
Hämometer von Sahli.

Die Blutlösung wird jetzt mit gewöhnlichem Wasser soweit verdünnt, bis Standard- und Blutflüssigkeit übereinstimmen, und man liest wiederum den Gehalt in Prozenten ab.

Die Herstellung der Vergleichslösung ist prinzipiell völlig dieselbe wie beim Sahli-Gowersschen Instrument. Es handelt sich auch hier um eine Konzentration, die einer 1 proz. Lösung normalen Blutes entspricht.

Die beiden Gläschen sind ferner in einem durchbrochenen schwarzen Gestell von Hartgummi zur Abblendung des seitlichen Lichtes untergebracht und befinden sich vor einer Milchglasscheibe, die das Licht diffus macht. Dadurch wird der gleiche optische Effekt erzielt, wie wenn die Flüssigkeiten in planparallelen Glaskästchen sich befänden. Für genaue kolorimetrische Bestimmungen werden solche planparallele Glaskästen verlangt, damit man völlig gleichmäßig gefärbte Flächen vergleichen kann. Die getroffene Abblendung und die Erzeugung eines diffusen Lichtes ersetzt diese teueren Einrichtungen.

Sehr zweckmäßig ist auch hier der Abschluß der Blutlösung durch einen Kautschukpfropf an Stelle des Fingers, damit man durch Umdrehen eine gleichmäßige Mischung erzeugen kann und doch keinen Inhalt verliert.

Für niedrige Hämoglobinwerte empfiehlt sich auch hier die Verwendung der dreifachen Blutmenge, wie dies S. 34 auseinandergesetzt ist.

So wird jetzt eine Hämoglobinbestimmung mit dem Hämometer, dessen optischer Ablesungsfehler kaum 5% beträgt, in einer Genauigkeit erreicht, wie sie selbst die kompliziertesten und teueren Apparate nicht zu geben vermögen.

Mögliche Fehler. 1. Bei der Herstellung der Standardröhrchen kann ein Fehler dadurch entstehen, daß der Glasbläser den Flüssigkeitsvorrat ungenügend um-

schüttelt. Weil das salzsaure Hämatin eine Suspension und keine Lösung darstellt, so können dann verschiedene Farbstoffmengen in die einzelnen Röhrchen gelangen. In der Tat wurden anfänglich viel zu helle Vergleichsröhrchen geliefert und mußte 20—25 % des Wertes abgezogen werden. Die neueren Standardröhrchen sind jetzt erheblich dunkler, seitdem man diesen Fehler ausgeschaltet hat.

Die jetzt gelieferte Farblösung entspricht einem hohen absoluten Hämoglobingehalt. SAHLI hat den Vergleich mit dem FLEISCHL-MIESCHERschen Instrument vorgenommen und gefunden, daß der Wert 100 % dem absoluten Hämoglobingehalt des Blutes von 17,2 mg gleichkommt. Man braucht sich daher nicht zu verwundern, wenn ganz Gesunde mit dem neuen Hämometer nicht mehr 100 % Hämoglobin besitzen. Die Differenzen bei gesunden Menschen sind überhaupt recht beträchtlich und gehen nach SAHLI bis zu 20%.

2. Weil eine Suspension und keine Lösung dem Vergleichsröhrchen zugrunde liegt, so kann es bei längerem Nichtgebrauch zu einer Sedimentierung kommen. Es bildet sich ein schwarzer Niederschlag auf der tiefsten Stelle des Röhrchens. Durch leichtes Schütteln und vielfaches Hin- und Herwenden gelingt es wieder, eine gleichmäßige Suspension zu schaffen. (Heftiges Schütteln ist streng zu vermeiden! Es bilden sich Luftblasen, die eine richtige Vergleichung verhindern und erst langsam wieder verschwinden.) In neuester Zeit wird eine Glasperle in die Standardlösung eingeschmolzen, so daß die Mischung der Suspension leicht erzielt werden kann.

Das **Fleischlsche Hämometer.**

Das Prinzip dieses Apparates besteht darin, daß eine bestimmte Blutmenge nach der nötigen Verdünnung in Wasser mit einem beweglichen Glaskeil verglichen wird, der mit Goldpurpur rot gefärbt ist. Ein Mischgefäß ist durch eine Scheidewand in zwei Abteilungen getrennt. In die eine wird die Blutlösung, in die andere Wasser gebracht. Unter dieser letzteren Abteilung ist der graduierte Glaskeil verschieblich. Von einer Gipsplatte her empfangen beide Abteilungen ein gleichmäßiges gelbes Licht. Man verschiebt nun so lange, bis beide Hälften des Mischgefäßes eine möglichst gleichstarke Rotfärbung aufweisen; dann gibt eine Skala direkt den Hämoglobingehalt in Prozenten an. Die Untersuchung muß bei Kerzen- oder Petroleumlicht erfolgen. Nach einer Reihe von Ablesungen berechnet man einen Mittelwert als Ergebnis der Bestimmung.

Die Fehlerquellen des Apparates sind so groß, daß in dieser Form wenigstens heute keine Hämoglobinbestimmungen mehr gemacht werden sollten. Ein Hauptfehler ist die Verwendung eines chemisch differenten Körpers mit verschiedener Farbennuance, dann aber die Benutzung eines Keiles. Einmal ist schon die Herstellung eines gleichmäßigen Keiles außerordentlich schwierig; dann ist die Farbenübereinstimmung nur in den mittleren Skalenteilen relativ gut durchführbar. Direkt unrichtig fallen die Ablesungen bei niedrigem Hämoglobingehalt aus. Außerdem ist die verwendete Blutmenge viel zu klein, so daß geringe Fehler in der Füllung der Kapillare zu bedeutend werden. Von einer großen Zahl technischer Mängel will ich gar nicht sprechen.

Es kann daher das ursprüngliche FLEISCHLsche Hämometer nicht mehr empfohlen werden. Für eine eingehendere Kritik verweise ich auf die Ausführungen TÜRKS (Vorlesungen über klin. Hämatologie).

Das **Fleischl-Miescher sche Hämometer** ist eine außerordentlich weitgehende Verbesserung des ursprünglichen Apparates, dessen gute Prinzipien beibehalten sind.

Die Vervollkommnungen betreffen die Mischpipette, die richtigere Einteilung des Keiles, sowie dessen bessere Färbung, endlich die Einrichtung der Kammer.

Die Mischpipette gleicht derjenigen für die Zählung der roten Blutkörperchen. Die 200fache Verdünnung wird mit 1% Sodalösung durch-

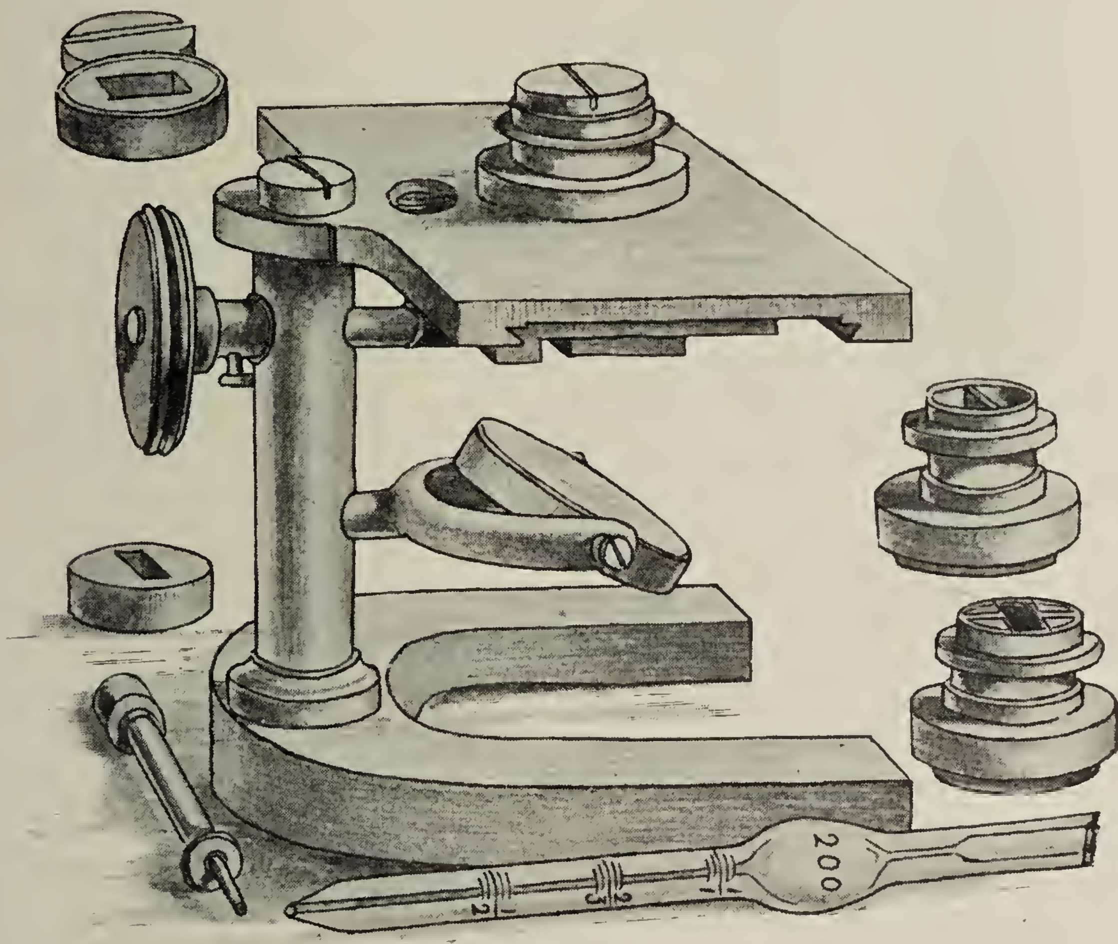


Fig. 10. FLEISCHL-MIESCHERsches Hämometer.

geführt, so daß die Blutlösung vollkommen klar ausfällt. Die Mischpipette gestattet auch Verdünnungen von 1 : 300 oder 1 : 400 durchzuführen, so daß aus zwei Bestimmungen eine Kontrolle möglich wird. Endlich sind auch oberhalb und unterhalb der Hauptmarken kleine Nebenmarken angebracht, um bei nicht ganz vollständiger Füllung der Pipette bis zur Hauptmarke die Blutmenge abzuschätzen, welche zu viel oder zu wenig verwendet wurde. Es ist eben besser, rascher zu arbeiten, um Gerinnung zu vermeiden, als jeweils bis zur Hauptmarke anzufüllen. Die Hilfsmarken entsprechen dem hundertsten Teil der Blutsäule bis zu 1,0. Es läßt sich also leicht das veränderte Volumen der aspirierten Blutsäule in Berechnung ziehen.

Bei der Kammer sind durch Metallfüllungen die dünnsten und dicksten Partien des Keiles der Beobachtung entzogen, so daß die vorher lästigen Differenzen auf beiden Seiten der Kammer nicht mehr existieren. Auch der Verschluß der Kammer ist wesentlich verbessert und durch besondere Blenden eine Einschränkung der zur Beobachtung kommenden roten Flächen erzielt, so daß nur planparallele Schichtdichten verglichen werden.

Der Keil selbst ist jetzt technisch vollkommener hergestellt und nicht mehr oder weniger willkürlich eingeteilt, sondern nach einer Originalhämoglobinlösung geeicht. Aus der Skalenablesung bekommt man durch die beigegebene „Kalibrierungstabelle" den absoluten Hämoglobingehalt in Milligrammen.

Eine genaue Gebrauchsanweisung ist dem Apparat beigegeben. Die verschiedene Verdünnung des Blutes ist sehr zweckmäßig, damit man die geeignetsten Partien des Keiles (das sind die mittleren) zur Verwendung ziehen kann. Man soll daher bei voraussichtlich hohem Hämoglobingehalt 1:400 verdünnen.

Fehler des Apparates. 1. Die Verwendung eines Keiles ist aus physikalischen Gründen zur sicheren kolorimetrischen Bestimmung unter allen Umständen nicht zweckmäßig. So kommt man zu der Tendenz, alle Bestimmungen durch passende Verdünnung bei den mittleren Teilen der Skala vorzunehmen. Für sehr niedrige Hämoglobinwerte geht das aber nicht mehr, wenigstens nicht mit der heutigen Ausstattung des Apparates.

2. Die Verwendung sehr geringer Blutmengen ist schon überhaupt, dann auch gerade bei starken Anämien nicht unbedenklich. Kleine technische Fehler gewinnen einen relativ großen Einfluß. Auch ist es zweifellos richtiger, wenn größere Blutmengen rasch die Stichöffnung verlassen als nur kleinere, die eine größere Beimengung von Gewebeflüssigkeit erhalten können. Ich erachte es daher gerade bei schweren Anämien für geboten, eine tiefere Wunde zu machen und größere Blutmengen zur Bestimmung zu verwenden, wie ich das auch für niedrige Hämoglobinwerte des Sahlischen Hämometers empfehle.

3. Die Möglichkeit einer wiederholten Ablesung und die Berechnung eines Mittelwertes erscheint sehr vielen als großer Vorzug, und fast allen imponiert der so ermittelte genaue Befund. Ich halte das zum größten Teil für einen Selbstbetrug. Es ist bei einer Methodik, die stets mit den gleichen Faktoren und daher auch mit den gleichen Fehlern rechnet, durchaus nicht gesagt, daß ein Mittelwert richtiger ist als der maximale Wert nach der einen oder anderen Richtung. Es wäre etwas anderes, wenn jedesmal eine ganz neue Bestimmung durchgeführt würde. So aber bekommt man nur die mögliche optische Fehlerbreite. Den Mittelwert als richtiger anzusehen als die anderen geht nicht an. Gerade diese so genaue Zahl hat dem Apparat die Gloriole größter Exaktheit verschafft; diese Exaktheit ist aber zum guten Teil nur eine scheinbare.

4. Als Fehler ist es selbstverständlich endlich anzusehen, daß die verglichenen Objekte chemisch völlig verschieden sind.

Es scheint mir daher der Fleischlsche Apparat selbst in der so erheblichen Verbesserung durch Miescher prinzipiell dem neuen Sahlischen Hämometer keineswegs gleichwertig. Dieses ist in seiner wissenschaftlichen

Grundlage viel besser fundiert. Ganz besonders aber möchte ich davor warnen, dem scheinbar genauen Mittelwert des FLEISCHL-MIESCHERschen Hämometers eine größere Bedeutung zuzusprechen.

Immerhin wird jeder anstandslos erklären, daß dieser Apparat doch zu den besten für die Hämoglobinbestimmung gehört.

Das **Hämatospektrophotometer** von VIERORDT-HÜFNER ist sehr teuer und kompliziert, und steht daher nicht einmal in den ersten Kliniken in Anwendung. Durch Exaktheit soll dieses Instrument sich besonders auszeichnen; doch enthält die Literatur auch Angaben, daß Fehler bis zu 5% vorkommen.

Ich verweise auf die Publikation von HÜFNER, Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. III, S. 562.

Fast dasselbe gilt für die ebenfalls viel zu umständliche **kolorimetrische Doppelpipette** von HOPPE-SEYLER, die als Vergleichsflüssigkeit eine CO-Hämoglobinlösung verwendet.

Siehe HOPPE-SEYLER, Zeitschrift für physiol. Chemie, Bd. 16.

Andre physikalisch-chemische Untersuchungsmethoden des Blutes.

In den folgenden Abschnitten werden eine große Anzahl physikalisch-chemischer Untersuchungsmethoden besprochen, deren wissenschaftliche Bedeutung unbestritten, deren praktische Verwendung aber sehr beschränkt ist. Das liegt zum Teil an der Umständlichkeit der Methodik, zum Teil daran, daß die erhaltenen Resultate nicht so einfach zu deuten sind. Es gibt einige Autoren, welche den Wert gerade dieser Untersuchungen, wie des Trockenrückstandes, der Volumenprozente außerordentlich hoch bemessen, ja direkt zur Vernachlässigung morphologischer Verhältnisse und zur Geringschätzung der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte gekommen sind. Gegen diese Tendenz muß des entschiedensten Front gemacht werden, selbst wenn ja alle diese Stimmen ziemlich ungehört verhallt sind, und die heutige Zeitströmung vollkommen ins morphologische Fahrwasser geführt hat.

Zunächst sind die Ergebnisse aller physikalisch-chemischen Methoden außerordentlich von einer richtigen Technik abhängig. Es führt aber häufig erst der Fortschritt der Wissenschaft zur Erkenntnis, welche Methodik richtig und welche falsch ist. So wissen wir heute, daß alle Untersuchungen auf spezifisches Gewicht, Trockensubstanz, Eiweißgehalt usw. mit Blut aus Schröpfköpfen durchaus unzuverlässig, diejenigen aus Hautschnitten auch nicht völlig einwandsfrei sind, weil eine Beimischung von

Gewebsflüssigkeit nie völlig ausgeschlossen werden kann. Ferner wissen wir, daß das gestaute Blut bei der Venenpunktion sehr rasch große Veränderungen aufweist und die Verwendung von Blut, das unter Luftzutritt defibriniert worden ist, für die Bestimmung der Volumenprozente sich nicht eignet. Viele scheinbar einfache Methoden, wie die spontane Sedimentierung, die Bestimmung der Gerinnungszeit usw. sind ganz unwissenschaftlich und hängen von den verschiedensten äußeren Faktoren wie Temperatur, Weite des Lumens und ähnlichen, gewöhnlich völlig vernachlässigten Momenten ab.

Die Verwendung kleiner Blutmengen für chemische Analysen wie die N-Bestimmung ist auch durchaus nicht angängig

Wenn man heute die Technik früherer Blutuntersuchungen auf diesem Gebiete durchgeht, so wird man keine große Zuverlässigkeit, häufig aber völlig unrichtige Methodik antreffen, und es ist begreiflich, daß gerade hier die Anschauungen und Resultate der Autoren so weit auseinander gehen.

Man kommt daher zu dem Schluß, daß eine ganze Reihe von Untersuchungen heute mit verbesserter Technik wiederholt werden sollten und vorläufig große Kritik geboten ist, wenn man aus den bisherigen Resultaten Schlüsse ziehen will.

Ein zweites Moment spielt bei den Ergebnissen der physikalisch-chemischen Methoden eine große Rolle, und das ist der Umstand, daß die erhaltenen Werte nicht wie Hämoglobin und Erythrocytenzahl einfache, von nichts weiter abhängige, sondern ganz komplexe Größen darstellen. So ist die Resistenz der Blutkörperchen von einer Reihe von Faktoren abhängig. Der Trockenrückstand, ein an sich sehr genau eruierbarer Wert, hängt nicht nur von der Blutkörperchenzahl und dem Eiweißgehalt, sondern auch von der Menge der Salze ab. Alle Schlüsse auf die Konzentration des Blutes, auf eventuelle Verwässerung aus dem Trockenrückstand sind daher zum mindesten ganz ungenau; denn es kann in pathologischen Fällen durch Salzretention der Trockenrückstand sogar erhöht und das Blut dennoch verdünnt sein.

Bei der N-Bestimmung trübt der Extraktiv N die Berechnung auf Eiweiß; bei der Volumenbestimmung spielt der osmotische Druck eine wichtige Rolle und kann nicht vernachlässigt werden. In der Alkalinitätsbestimmung sind wir über die ersten, prinzipiell sehr angreifbaren Versuche kaum hinaus.

Es kommt nun endlich hinzu, daß eine ganze Anzahl der Befunde außerordentlich vom Austausch zwischen Blutplasma und Gewebeplasma beeinflußt werden und zwar in unverhältnismäßig höherem Grade als die Zahlen für Hämoglobin und Blutkörperchen, weil diese ja doch in einer geschlossenen Bahn sich bewegen. Daher spielt der Tonus der Gefäße, die Ernährung, die Gesamtblutmenge, bei den verschiedensten Affektionen

für die Gestaltung der Resultate eine bedeutende Rolle, so daß manche pathologischen Befunde gar nicht von der Krankheit an sich, sondern von sekundären Momenten abhängen. Auch diese Tatsache findet entweder keine oder doch nicht genügende Berücksichtigung. So ist es nicht im mindesten verwunderlich, wenn die physikalisch chemischen Methoden bei derselben Krankheit geradezu entgegengesetzte Resultate zeitigen. Für die Werte des Hämoglobins und der korpuskulären Elemente ist manche sekundäre Erscheinung gewiß auch nicht gleichgültig, spielt aber quantitativ eine viel unbedeutendere Rolle.

Vollkommen verfehlt sind alle Bestrebungen, die Hämoglobin- und Erythrocytenwerte durch spezifisches Gewicht, Trockenrückstand, Volumenprozente ersetzen wollen. Das ist, wie später genauer ausgeführt werden wird, völlig unmöglich.

Alle diese Einwände berühren den bedeutenden, namentlich wissenschaftlichen, Wert richtig vorgenommener physikalisch-chemischer Methoden an sich nicht; aber bevor aus einem Resultat so weitgehende Schlüsse, wie das vielfach geschehen ist, gezogen werden, sollten die einzelnen Faktoren genauer analysiert werden. Eine Trockenrückstandbestimmung allein z. B. ist in ihrem Ergebnis sehr vieldeutig. Erst wenn eine Reihe anderer physikalisch-chemischer Ermittlungen, wie spezifisches Gewicht, osmotischer Druck usw. noch außerdem vorgenommen ist; wenn auch die Werte für Hämoglobin und Erythrocyten bekannt sind, dann, aber auch nur dann, vermag die Bestimmung einen guten Einblick zu gestatten.

Die Bestimmung des spezifischen Gewichtes.

Bei großen Mengen Blutes kann das spezifische Gewicht direkt aräometrisch durch Einsenken eines genauen Instrumentes oder pyknometrisch durch Abwägen einer gewissen Blutmenge in einem Gefäße und Vergleich mit dem Gewicht der gleichen Menge Wasser festgestellt werden. Dabei muß die Temperatur in Berechnung gezogen werden.

Nach denselben Prinzipien, nur unter bestimmten Modifikationen wird auch das spezifische Gewicht kleiner Blutmengen festgestellt. Es dienen hierzu

1. Die kapillarpyknometrische Methode von Schmaltz. Man benützt Glasröhrchen mit sorgfältig abgeglätteten Enden. Im Gebrauch stehen gewöhnlich Röhrchen von 12 cm Länge und 1½ mm innerem Durchmesser, die ca. 0,1 cm^3 fassen. Viel richtiger wäre die Verwendung von Röhrchen, die mindestens das Doppelte fassen.

Zuerst wird das Röhrchen sorgfältig gereinigt und getrocknet (Alkohol und Äther), dann mit einer guten analytischen Wage, die $^1/_{10}$ mg genau

anzeigt, leer gewogen, sodann bei 15° Temperatur mit destilliertem Wasser gefüllt, wieder das Gewicht festgestellt und notiert.

Das Röhrchen wird getrocknet, vollständig mit Blut gefüllt, wobei man besonders darauf zu achten hat, daß nicht äußerlich noch Blut anklebt, und jetzt neuerdings das Gewicht ermittelt. Es empfiehlt sich alle Wägungen mehrmals vorzunehmen. Das spezifische Gewicht des Blutes ist $= \frac{\text{absolutes Blutgewicht}}{\text{Gewicht des Wassers}}$.

Die Methode ist sehr zuverlässig und für Kliniken der folgenden entschieden vorzuziehen.

2. Die Methode von HAMMERSCHLAG basiert auf der Tatsache, daß ein Bluttropfen in einer Lösung vom gleichen spezifischen Gewicht wie das Blut selbst sich schwimmend verhält. Ermittelt man aräometrisch nachher das spezifische Gewicht der verwendeten Flüssigkeit, so ist indirekt auch das spezifische Gewicht des Blutes festgestellt.

Nach dem Vorschlag von HAMMERSCHLAG stellt man sich eine Mischung von Chloroform (spez. Gewicht 1,485) und Benzol (0,88) in einem zylindrischen Gefäße her, die ungefähr dem spezifischem Gewicht des Blutes (normal 1055—1062) entspricht. Das aus der angelegten Hautwunde austretende Blut saugt man in eine feine Glasröhre auf und läßt einen Tropfen in die Mischung fallen. Ist das Blut spezifisch schwerer, so sinkt der Tropfen und dann muß mehr Chloroform dem Gemisch zugesetzt werden; im umgekehrten Fall steigt der Tropfen und ist Zusatz von Benzol nötig. Nach jedem neuen Zugießen muß das Gemisch durch Umrühren mit einem Glasstab wieder gleichmäßig gemacht werden. Wenn endlich ein Bluttropfen in dem Chloroform-Benzolgemisch weder sinkt noch steigt, sondern in der Mitte schwebend verharrt, ergibt das Aräometer das richtige spezifische Gewicht.

Zu beachten ist besonders, daß die Untersuchung schnell vor sich geht. Man benützt daher besser gleich eine Reihe von Mischungen verschiedenen spezifischen Gewichtes, um nicht lange Chloroform oder Benzol (aus den Tropffläschchen) zugießen zu müssen. Der Bluttropfen darf nicht aus großer Höhe herabfallen, weil er sonst zersplittert. Wenn der Tropfen sinken will, so muß schnell Chloroform zugegossen werden, damit er sich wieder hebt. Das schnelle Arbeiten ist nötig, weil durch das Gemisch dem Blut Wasser entzogen und so der Tropfen selbst schwerer wird.

Das verwendete Gemisch kann nach Filtration in einer braunen Flasche aufbewahrt und später wieder verwendet werden.

Das spezifische Gewicht schwankt bei gesunden Männern zwischen 1055—1062 und bei Frauen zwischen 1050—1056. Pathologisch kommen bei Bluteindickungen Steigerungen (bis über 1080), besonders aber bei Anämien und Kachexien Erniedrigungen (bis unter 1030) vor.

Für alle Schlüsse aus dem gefundenen spezifischen Gewicht muß man berücksichtigen, daß der gefundene Wert keineswegs direkt die Konzentration des Blutes angibt, sondern eine komplexe Größe, eine Summe aus einer Reihe von Einzelfaktoren darstellt.

Das spezifische Gewicht ist in erster Linie abhängig vom Hämoglobingehalt und geht diesem in vielen Fällen parallel. Man hat daher vielfach die Bestimmung des spezifischen Gewichtes statt der früher so ungenauen Ermittlung des Hämoglobinwertes einsetzen wollen oder sogar aus dem spezifischem Gewicht den Hämoglobinwert konstruiert. Das ist alles prinzipiell falsch und durchaus unzulässig, weil das spezifische Gewicht auch vom Salzgehalt des Serums abhängig ist. So kann es bei hydrämischer Plethora nach Sahli dazu kommen, daß trotz der Verwässerung des Blutes infolge Salzretention das spezifische Gewicht und der Trockenrückstand normal, der osmotische Druck sogar erhöht gefunden wird, während einzig der niedrige Hämoglobinwert die Verwässerung anzeigt, weil das Hämoglobin sich eben nicht verhält wie die gelösten Bestandteile, die rasch die Gefäße verlassen oder in dieselben eintreten können. Bei schweren Anämien kommt es auch vor, daß spezifisches Gewicht und Trockenrückstand infolge besserer Zirkulation und vermehrtem Eintritt von Gewebsplasma in die Blutbahn sinken und dennoch der Hämoglobinwert ansteigt. Auch gibt es genug Abnahmen des spezifischen Gewichtes ohne Reduktion des Hämoglobinwertes.

Erst in Kombination mit Hämoglobinbestimmung, Ermittlung des Trockenrückstandes usw. kann aus dem Befund des spezifischen Gewichtes ein zuverlässiger Schluß gezogen werden. Dann freilich ist das Ergebnis von hervorragendem Interesse.

Das spezifische Gewicht des Serums (und des Plasmas) kann in ganz derselben Weise nach Schmaltz oder nach Hammerschlag bestimmt werden. Es beträgt normal 1029—1032.

Die Bestimmung der Dichte des Plasmas hat keinen praktischen Wert und bestehen nicht unwichtige Bedenken gegen derartige Untersuchungen, weil die Zusatzflüssigkeit zur Verhinderung der Gerinnung zweifellos fehlerhafte Resultate zeitigen muß. Außerdem weicht nach Hammerschlag der Plasmawert von demjenigen des Serums nur sehr unwesentlich ab.

Das spezifische Gewicht des Serums ist bei vielen Krankheiten verändert. So kann es bei schweren Anämien auch zur Verdünnung des Serums (resp. des Plasmas) kommen; doch ist dies nicht notwendig der Fall (Chlorose). Seit Hammerschlag bezeichnet man als Hydrämie nur diejenigen Zustände, bei denen das Serum verdünnt ist, bei erhöhtem Plasma (resp. Serum) Volumen ohne Veränderung der normalen Plasmaverhältnisse spricht man dagegen von Polyplasmie. In diesen Fällen (z. B. Chlorose) ist an Stelle der verminderten korpuskulären Elemente normales Plasma

getreten. Bei Nephritiden findet man Verminderung, aber auch Vermehrung des spezifischen Gewichtes des Blutplasmas (resp. Serums). Im letzteren Falle sind neben Wasser noch in höherem Maße feste Bestandteile im Blute retiniert.

Die Gewinnung von Plasma und Serum.

Blutplasma kann man nur dadurch gewinnen, daß die spontane Koagulation des Blutes verhindert wird. Dies erzielt man durch minimale Spuren von Natrium oder Kalziumoxalat. Das Blut sedimentiert sich und über den Blutkörperchen findet sich eine klare Plasmaschicht, die mit Pipetten abgeschoben werden kann. Andere Methoden sind viel weniger zweckmäßig.

Wichtiger ist die Gewinnung von Serum, das man als klare Flüssigkeit über dem Blutkoagulum (Blutkörperchen und Fibrin) des spontan geronnenen Blutes mit Pipetten entnehmen kann, oder aus Kapillarröhrchen nach sorgfältiger Entfernung des Koagulums. Am schnellsten bekommt man Serum durch Zentrifugieren.

Bestimmung des Trockenrückstandes.

Man soll hierfür nur Blut verwenden, das durch Venenpunktion gewonnen ist. Etwa 1—2 cm^3 Blut werden in ein Wiegeschälchen gebracht und sofort nach Aufsetzen des luftdicht abschließenden Deckels feucht gewogen. Vorher schon ist mit der analytischen Wage bis auf $^1/_{10}$ mg genau das Gewicht des Schälchens festgestellt worden, so daß die Differenz das absolute Gewicht des verwendeten Blutes anzeigt.

Jetzt wird das Wiegeschälchen in den Schwefelsäureexsikkator gebracht, der Deckel abgehoben und 2—3 Tage zugewartet, bis das Blut zu einer harten glasigen Masse eingetrocknet ist, die vom Boden des Gefäßes abspringt. Nun wird der Deckel wieder aufgesetzt und Schälchen und Inhalt neuerdings gewogen. Die Differenz der feuchten und trockenen Wägung ergibt den Trockenrückstand, den man in Prozenten angibt.

Zu beachten ist der sorgfältige Verschluß des Deckels (Newtonsche Ringe); ferner muß die Luft im Kasten der Wage völlig trocken sein (Verwendung von Chlorcalcium), und darf man das Schälchen nur mit Pinzette anfassen.

Der Trockenrückstand ist normalerweise sehr konstant und schwankt nur zwischen 21—22½ %; derjenige des Serums, in gleicher Weise bestimmt, ergibt 10—10½ %. Auch für rote Blutkörperchen wird der Trockenrück-

stand ermittelt; doch ist dieser Wert weniger zuverlässig, da das Zentrifugat und noch viel mehr das Sediment der Erythrocyten Plasma eingeschlossen enthält. BIERNACKI hat Werte von 28—30% für Erythrocyten als normale bezeichnet.

Der Trockenrückstand ist abhängig vom Gehalt an korpuskulären Elementen, vom Gehalt an Eiweiß und Salzen. Er ist also ebenfalls eine komplexe Größe und kann sogar normal sein, obwohl eine Blutverdünnung stattgefunden hat. Gewöhnlich werden die Bluteindickungen den Prozentsatz steigern, Anämien und Hydrämien indessen vermindern.

DIE BESTIMMUNG DES EIWEISSES.

Eiweißbestimmungen haben einen erheblichen Wert für die klinischen Blutuntersuchungen. Man berechnet den Eiweißgehalt durch Stickstoffbestimmung unter Multiplikation des ermittelten Wertes mit 6,25 und bekommt dann normal etwa 20 Gewichtsprozente Eiweiß.

Der normale N-Gehalt des Gesunden beträgt 3,5—3,7% für das Blut, 1,2—1,4 für das Serum, pathologisch kommen erhebliche Differenzen vor. Der Stickstoff wird mit dem Apparat von KJELDAHL festgestellt. Es ist auch hier geboten, für exakte Untersuchungen nicht zu kleine Blutmengen, jedenfalls einige Kubikzentimeter zu verwenden.

Diese Berechnung des Eiweißgehaltes ist indessen wenig zuverlässig, weil N nicht allein als Eiweiß, sondern auch als Extraktiv-N im Blute vorkommen kann, so besonders bei Nierenaffektionen.

In neuerer Zeit gelingt es, den Eiweißgehalt des Blutserums durch das Refraktometer zwar nicht absolut genau, aber doch angenähert festzustellen. Die Methodik ist einfach und braucht nur geringe Serummengen, wie sie bei der Gerinnung eines Bluttropfens in einer Kapillare ohne Schwierigkeit erhalten werden.

DIE BESTIMMUNG DES EISENS IM BLUTE

kann nur auf dem gewöhnlichen chemisch-analytischen Wege mit Sicherheit vorgenommen werden. Zwar ist von JOLLES ein „Ferrometer" konstruiert worden, das den Eisengehalt selbst sehr kleiner Blutmengen mit Sicherheit bestimmen lassen soll; doch werden gegen die Richtigkeit der Methode so schwerwiegende Gründe vorgeführt, daß man heute wohl dieser Untersuchung kein Vertrauen entgegenbringen kann.

Die Berechnung des Hämoglobins aus dem Ferrometerwert ist prinzipiell unmöglich, wie jetzt allseits anerkannt wird, weil im Blute auch andere Eisenverbindungen außer Hämoglobin vorhanden sind.

Permeabilität und Resistenz der roten Blutkörperchen, Osmotischer Druck des Blutes.

Die roten Blutkörperchen sind für eine Reihe von Substanzen durchgängig. So können sie in nicht unerheblicher Weise Wasser aufnehmen und damit ihr Volumen ändern. Undurchgängig sind die Erythrocyten für Salze; wohl aber können nach den Ergebnissen der physikalisch-chemischen Forschung die elektro-negativen Cl', CO_3'', SO_4'', NO_3' usw. Ionen, nicht aber K, Na-Ionen durch die Zellwand hineingelangen, wenn dafür andere Ionen austreten. Die Permeabilität hängt in hohem Grade von der Menge der CO_3''-Ionen in den Erythrocyten ab.

Diese Erscheinungen sind nur erklärbar, wenn man neben dem Protoplasmagerüst der roten Blutkörperchen noch eine intrazelluläre Flüssigkeit, ein Paraplasma annimmt. Nur dieses hat wasseranziehende Kraft. Dafür spricht entscheidend der Grad der Wasseraufnahme, wie sofort weiter ausgeführt werden wird.

Die roten Blutkörperchen unterliegen den Gesetzen der Osmose. In Flüssigkeiten, die in der Raumeinheit die gleiche Zahl Moleküle besitzen, findet ein Austausch von Substanzen nicht statt. Solche Lösungen nennt man seit den grundlegenden Untersuchungen von de Vries und Hamburger[1] isotonische, d. h. ihr wasseranziehendes Vermögen, ihr osmotischer Druck ist derselbe. Mit dem Intrazellularplasma isoton in eine NaCl-Lösung von ca. 0,9 %. In einer solchen Kochsalzlösung, der wahrhaft physiologischen, findet kein Austausch von Flüssigkeit statt; die Erythrocyten ändern sich daher gar nicht. Wird eine stärkere (hyperisotonische) Kochsalzlösung als 0,9 % mit dem Blute in Berührung gebracht, so wird den Zellen Wasser entzogen, sie schrumpfen.

Bei Verwendung einer hypisotonischen (unter 0,9 %) Kochsalzlösung dagegen dringt nach den Gesetzen des osmotischen Druckes Wasser in die Blutkörperchen ein, sie quellen. Bei stärkeren Graden der Quellung verlieren die Zellen ihr Hämoglobin.

Diese Schrumpfungen und Quellungen erfolgen nach Hamburger viel weniger stark, als erwartet werden müßte, wenn die Erythrocyten nur aus einer Membran und einem homogenen Inhalt beständen. Dies spricht eben für die Existenz eines Gerüstes, dessen Volumenprozente (43—51 %) aus dem abweichenden Verhalten bei der Quellung von Hamburger direkt bestimmt worden sind.

Zunächst vermag der Erythrocyt eine erhebliche Menge Wasser in sich aufzunehmen, und, da alle diese osmotischen Phänomene reversibel

---

[1] Ich verweise für das Studium dieser und folgender Ausführungen auf das Buch von Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre.

sind, auch wieder abzugeben. Dies ist natürlich sehr notwendig; denn sonst würden große Wasseraufnahmen des Blutes nicht so anstandslos ertragen. Bei einer zu großen osmotischen Differenz quillt aber die Zelle so an, daß sie zerstört wird: Hämoglobinverlust, lackfarbenes Blut. Es lag daher nahe, auf diesem Verhalten eine Methode der Resistenzbestimmung aufzubauen. Dies ist denn auch von verschiedenen Seiten geschehen. Die Ergebnisse sind aber bisher für die Klinik nicht besonders wertvoll gewesen. Das beruht, wie HAMBURGER ausführt, darauf, daß die Resistenz der Erythrocyten gegenüber Salzlösungen eine komplexe Größe ist, die z. B. abhängt

1. von der wasseranziehenden Kraft des Paraplasmas,
2. von dem Volumen des Paraplasmas,
3. von der Protoplasmabegrenzung.

Die Resistenz der Protoplasmabegrenzung ist es, die man gerne kennen möchte, die aber ohne Ermittlung der beiden anderen Faktoren unmöglich bestimmt werden kann. Tatsächlich kann die Protoplasmaresistenz allein herabgesetzt sein. So verändern hämolytische Sera und gewisse Bakteriengifte die Erythrocyten so, daß sie schon Salzlösungen nicht mehr ertragen, die normalerweise keine Zerstörung verursachen. Es kommen also nicht allein osmotische Verhältnisse in Betracht. Daher geht auch ein Teil der Zellen schon bei geringer Isotoniedifferenz zugrunde, während andere erst sehr viel stärkeren Veränderungen zum Opfer fallen. Man kann daher aus solchen Untersuchungen an Erythrocyten auch nicht indirekt auf die osmotische Konzentration des Blutplasmas schließen, wie man das früher getan hat. Zudem geben alle diese Methoden nur Anhaltspunkte über das Verhalten gegen Salzlösungen. So mag die Widerstandskraft diesen gegenüber normal sein, während bei mechanischen Schädigungen (Schütteln) oder Stauungen im Organismus doch eine ganz abnorme Vulnerabilität der Erythrocyten nachgewiesen werden kann.

Technik der Resistenzbestimmung.

HAMBURGER (Osmotischer Druck usw. I. 378) empfiehlt nach einheitlicher Technik zu arbeiten, um richtige Vergleichswerte zu erhalten. Er benützt ein Etui[1] mit einer Reihe von trichterförmigen Röhrchen mit verschiedenen Kochsalzlösungen, deren Gehalt um 0,01% differiert. Ein Röhrchen enthält 2 cm^3 der Salzlösung. Mit kalibrierter Pipette werden 0,05 cm^3 Blut hineingeblasen und mit einem dünnen Fischbeinstäbchen vermischt. Nachdem alle Röhrchen 15 Minuten ruhig gestanden, wird zentrifugiert. In kurzer Zeit ist entschieden, wo Hämoglobin ausgetreten

---

[1] Erhältlich Amsterdam, Kunstglasbläserei, Spuistraat 303.

und wo nicht. Ist z. B. die Lösung von 0,50% NaCl farblos, zeigt aber diejenige von 0,49 eine rote Nuance, so wird 0,50% als Minimumresistenz bezeichnet (normal 0,46% NaCl), indem hier die am wenigsten resistenten Zellen eben nicht zerstört werden. Man kann auch die Maximumresistenz ermitteln; hier sind die am meisten resistenten gerade noch unversehrt. Damit erhält man die Resistenzbreite. Bei fötalem Blut ist sie erheblich größer als sonst.

LIMBECK gibt für klinische Zwecke folgende Methodik an:

Man benützt NaCl-Konzentrationen zw. 0,4—0,85%. Jede differiert um 0,03‰ und enthält 1 cm^3 der Salzlösung. In jedes Gläschen kommt ein Tropfen Blut, der mittels einer Glasperle gut vermischt wird, zum Zwecke des Defibrinierens. 6 Stunden später kann festgestellt werden, wo Hämoglobinaustritt erfolgt ist und wo nicht.

Die Bestimmung der maximalen und minimalen Resistenz gibt indessen nur unvollständige Vorstellungen. Noch wichtiger wäre zu wissen, wie sich die große Mehrzahl der Blutkörperchen verhält, als gerade wann die kräftigsten und wann die schwächsten sich auflösen.

Es ist daher gegenüber dem Prinzip von HAMBURGER und LIMBECK, das man als „Blutkörperchenmethode" bezeichnet, die sogenannte „Zählmethode" (CHANEL, JANOWSKY) aufgekommen. So bestimmt JANOWSKY bei einer Verdünnung von $^1/_{200}$ mit der Mischpipette, wie viel Erythrocyten nach 10 Minuten in der THOMA-ZEISSschen Kammer intakt bleiben, wenn sie mit NaCl-Lösungen von 0,4, 0,35 und 0,3 gemischt worden sind. LANG schlägt als neue Methode vor, zuerst eine Verdünnung mit 0,4% NaCl-Lösung vorzunehmen, alsdann so lange aus einer Bürette 0,2proz. Lösung zuzusetzen, bis die Flüssigkeit durchsichtig ist (Schriftprobe: Schnellen D — 0,6).

Für die Literatur und die Ergebnisse aller dieser Studien verweise ich auf das Buch von HAMBURGER und die Arbeit von LANG, Zeitschrift f. klin. Med., 1902, Bd. 47.

Nach LANG würde das Magencarcinom gegenüber nicht carcinomatösen Magenaffektionen durch eine Steigerung der Resistenz (stets unter 0,3428 bei Carcinom, und stets höher, bis 3,666 bei den anderen Magenleiden) ausgezeichnet sein.

DER OSMOTISCHE DRUCK UND DIE MOLEKULARE KONZENTRATION DES BLUTES.

Zur Bestimmung des osmotischen Druckes hat man verschiedene Methoden in Anwendung gezogen.

1. Die Bestimmung der Minimumresistenz der Erythrocyten (Blutkörperchenmethode). Gegen sie wird der Einwand gemacht, daß sie nicht

ganz zuverlässig sei, weil es nicht eine einzige Resistenz, sondern eine Resistenzbreite gibt.

2. Die Hämatokritmethode (siehe HAMBURGER, Bd. I, S. 442 ff.). Man sucht die Konzentration einer Salzlösung, bei der das Blutkörperchenvolumen intakt bleibt, die daher denselben osmotischen Druck besitzt wie das Blutplasma.

3. Die Gefrierpunktbestimmung. Diese hat heute die unbedingte Oberhand erlangt und ist zu einer klinisch sehr wichtigen Methode geworden.

Ihre Anwendung beruht darauf, daß Salzlösungen einen anderen Gefrierpunkt haben als die Lösungsmittel, Kochsalzlösung z. B. bei anderer Temperatur gefriert als Wasser. Dabei sinkt der Gefrierpunkt proportional der Zahl der in Lösung befindlichen Moleküle, also hängt er ab von der molekularen Konzentration. Diese selbst aber bedingt den osmotischen Druck, der mithin aus dem Gefrierpunkt bestimmt werden kann.

Der osmotische Druck von Blutplasma und Serum sind gleich, da das Fibrin keine nennenswerte Rolle spielt, und ebenso groß ist auch der Wert für das Gesamtblut oder für defibriniertes Blut.

Die Verwendung von Blut ist aber nicht empfehlenswert, weil die Temperatur, die den Gefrierpunkt auch beeinflußt, in der halbfesten Masse zu wenig gleichmäßig gehalten werden kann. Man benützt daher defibriniertes Blut (durch Umrühren mit einem Stab oder Rührer gewonnen), das genügend mit der Luft in Berührung kommen muß, um seine Kohlensäure abzugeben. Am allergeeignetsten ist Blutserum.

Das Blut soll durch Venenpunktion gewonnen sein; für die nötigen 8—10 cm^3 Serum braucht es 25—30 cm^3 Blut.

Die technische Ausführung wird mit dem Apparat von BECKMANN vorgenommen. Siehe die Beschreibungen in allen Lehrbüchern der Untersuchungsmethoden!

Der osmotische Druck hängt von der Ausscheidung fester Harnbestandteile durch die Nieren ab, gibt daher ein Maß der Nierenfunktion, besonders bei Nieren- und Herzkrankheiten. Normal ist er außerordentlich konstant und beträgt $\Delta = -0,56$.

DIE VOLUMENPROZENTE VON BLUTKÖRPERCHEN UND BLUTPLASMA.

Eine genaue Kenntnis darüber, wieviel Volumenprozente des Blutes auf die roten Blutkörperchen und wieviel auf das Plasma fallen, wäre zweifellos von großem Werte. Leider stehen gerade dieser Ermittlung sehr bedeutende Schwierigkeiten im Wege. Das Volumen der Erythrocyten hängt natürlich in hohem Grade von der Zahl der roten Blutzellen ab,

aber nicht ausschließlich, wie wir bereits mehrfach gesehen haben, da auch der osmotische Druck eine wichtige Rolle spielt. Daher ist die Anschauung jener Forscher, die physikalisch-chemische Methoden der Blutuntersuchung einseitig zum Nachteil der morphologischen bevorzugen, durchaus abzuweisen, daß jemals eine Volumenbestimmung den Hämoglobinwerten oder Erythrocytenzahlen vorzuziehen sei, und TÜRK bezeichnet es mit vollem Rechte direkt als Frevelmut, durch eine so unexakte Methode die Hämoglobinbestimmung oder die Erythrocytenzählung verdrängen zu wollen.

Prinzipielle Bedenken bei den Methoden zur Feststellung der Volumenprozente sind die folgenden.

Sehr wahrscheinlich kann eine extravaskuläre Volumenbestimmung z. B. durch Sedimentierung oder Zentrifugieren die intravaskulären Verhältnisse nicht völlig richtig wiedergeben, weil doch ganz andere Bedingungen geschaffen worden sind.

Bei der Zentrifugier-, besonders aber bei der Sedimentiermethode, ist stets Blutplasma zwischen den Erythrocyten eingeschlossen, so daß dadurch ein Fehler entsteht, den man nicht bestimmen kann. Es wäre auch nicht unmöglich, daß die Blutscheiben Wasser abgeben und damit das Plasmavolumen größer wird. Zweifellos werden die Erythrocyten bei diesen Bestimmungen chemisch verändert und wie HAMBURGER angibt, auch deformiert. Ferner ist selbst der Zusatz einer isotonischen Lösung nicht irrelevant; denn die Vermischung zweier unter sich isotonischen Flüssigkeiten kann zu einer Kombination führen, die nicht mehr isoton ist.

So erklärt es sich auch, warum die verschiedenen Methoden sehr abweichende Resultate geben, ist ja doch selbst die Menge des sich ausscheidenden Serums stark von der angewandten Methode abhängig. Es kann sich also vorläufig nur um Vergleichswerte handeln, die nach gleicher Technik erhalten worden sind.

Methoden:

1. Sedimentierung. Man überläßt das Blut in einem kleinen graduierten Zylinder der spontanen Sedimentierung, nachdem man durch Zusatz von sehr wenig oxalsaurem Natron (für 1 cm^3 Blut 0,002 g) die Gerinnung verhindert hat. Nach 1—2 Tagen ist die Höhe der Sedimentschicht konstant geworden und kann abgelesen werden. Über den roten Blutkörperchen kann man eine grauliche Schicht von Leukocyten und dann das Serum wahrnehmen (Methode von BIERNACKI). Nach demselben Prinzip hat GRAWITZ ein Blutvoluminimeter konstruiert.

Diese Methode ist durchaus unwissenschaftlich, wird auch von Physiologen von Fach (HAMBURGER) nicht einmal mehr erwähnt. Die zahlreichen Fehler, die ihr anhaften, sind bereits eingehend erörtert.

2. Zentrifugierung. Hämatokritmethode. Zuerst hat HEDIN eine modifizierte Zentrifuge als Hämatokrit empfohlen, dann hat GÄRTNER

einen ähnlichen Apparat konstruiert. Früher sind zur Verhinderung der Gerinnung Verdünnungsflüssigkeiten (2,5 % Kal. bichromat.-Lösung oder MÜLLERsche Flüssigkeit) verwendet worden. Diese Lösungen dürfen aber heute nicht mehr in Anwendung gezogen werden, da sie nicht isoton sind und das Volumen verändern. Man kann aber jetzt wirklich isotonische Kochsalzlösung (0,92 %) anwenden und erhält brauchbare Werte, die zwar noch zu groß sind, aber zu dem wahren Volumen in einem konstanten Verhältnis stehen (HEDIN). Der erhaltene Wert muß daher nach EYKMAN mit 0,9025 multipliziert werden.

Durchaus nötig ist eine Zentrifuge von hoher Umdrehungsgeschwindigkeit (2600 Touren in der Minute, Dauer des Verfahrens 1½ Stunden). Für eingehende Studien des Hämatokrit verweise ich auf HEDIN (Pflügers Arch., Bd. 60) und KOEPPE (Arch. f. Anat. u. Physiol., phys. Abteilg. 1895).

HAMBURGER (S. 515) empfiehlt als zuverlässig folgende Methode, die auch den Vorteil hat, wenig Blut zu erfordern.

Ein kleines dickwandiges verschließbares Glasröhrchen (selbst angefertigt!) wird mit einigen Glasstückchen beschickt. Man läßt Blut, etwa 1 cm^3, einfließen, bis das Röhrchen voll ist, verschließt und schüttelt zum Zwecke des Defibrinierens ¼ Stunde lang. Nach vorgenommener Filtration wird mit einer Kapillarpipette eine bestimmte Menge abgemessen und in einem Hämatokritröhrchen zentrifugiert bis zu konstantem Volumen.

KOEPPE sucht in den Zentrifugierröhrchen eine dünne Ölschicht herzustellen, um Gerinnung zu vermeiden und kann dann direkt das Volumen ablesen.

CAPPS vermeidet jeden Zusatz und zentrifugiert direkt. Durch sehr rasches Arbeiten läßt sich die Gerinnung vermeiden, sofern eine vorzügliche Zentrifuge mit elektrischem Antrieb zur Verfügung steht.

Das gleiche Prinzip der direkten Zentrifugierung hat GRAWITZ schon seit Jahren empfohlen und angewandt. Man wird seinem Vorschlag eine größere Blutmenge, als der Hämatokrit verlangt, zu verwenden, nur beistimmen können. Es ist also die Venenpunktion vorzunehmen, die am besten schnell zu der nötigen Blutmenge führt, und schnelles Arbeiten ist eben absolut nötig.

3. Die Bestimmung durch das elektrische Leitvermögen. Dieser Methode gehört vielleicht die Zukunft an. Sie basiert auf der Entdeckung, daß rote Blutkörperchen den elektrischen Strom so schlecht leiten, daß das Leitvermögen des Gesamtblutes nahezu ganz auf Rechnung des Plasmas fällt. Vorläufig ist aber das Verfahren noch zu wenig erprobt, und namentlich ist die Berechnung des wirklichen Wertes noch nicht genügend wissenschaftlich fundiert (siehe HAMBURGER).

4. Indirekte Methoden. Eine solche haben zuerst die Gebrüder Bleibtreu (Pflügers Arch., Bd. 51) angegeben. Durch Vermischung einer bestimmten Menge Blut mit einer bestimmten Menge 0,6proz. NaCl-Lösung wird die Konzentration des Serums dem Flüssigkeitszusatz entsprechend verdünnt, und es wird der N-Gehalt oder das spezifische Gewicht des unverdünnten Serums und des Serumkochsalzgemisches bestimmt und nach einer angegebenen Formel das Volumen des Serums berechnet.

Die ursprüngliche Methode verwertet eine nicht isotonische Lösung, kann daher keine richtigen Resultate geben. Es muß eine wirklich isotonische NaCl-Lösung benützt werden (siehe Eykman, Virch. Arch., Bd. 143, Hamburger, Zeitschrift für Biologie 1897, die beide das spezifische Gewicht der N-Bestimmung vorziehen).

E. Grawitz bestimmt zuerst das spezifische Gewicht des Gesamtblutes (D_1), dann nach Zentrifugieren das spezifische Gewicht des Serums (D_2), endlich das spezifische Gewicht der Blutkörperchenmasse (D_3). Daraus wird der Prozentgehalt X des Serums im Blute nach der Formel berechnet

$$X = \frac{100\,(D_3 - D_1)}{D_3 - D_2}\,.$$

Bei den normalen Durchschnittswerten erhält man bei $D_1 = 1056$, $D_2 = 1030$, $D_3 = 1082$ nach dieser Formel 50% Serum.

Nach den meisten Methoden wird ca. 40—50% Volumen der Erythrocyten gefunden.

Auch diese indirekten Methoden haben ihre Fehler und geben nur Vergleichswerte.

Capps erhält mit seiner Methode (direkte Zentrifugierung ohne Zusatz) 50% Volumen der Erythrocyten; er setzt diesen Wert = 1. Pathologisch gefundene Volumina drückt er in Prozenten der Norm aus. Er bestimmt sodann mit der Thoma-Zeissschen Kammer die Zahl der roten Blutzellen und gibt auch hier pathologische Werte in Prozenten des Normalen an.

Jetzt bringt er die beiden Größen in Relation und erhält aus dem Verhältnis $\frac{\text{Blutkörperchenvolumen}}{\text{Blutkörperchenzahl}}$, in Prozenten der Norm ausgedrückt, das mittlere Volumen der Erythrocyten. Diesen Begriff bezeichnet er als Volumenindex.

Sahli schlägt dafür den Ausdruck Volumenquotient oder Volumenwert der roten Blutkörperchen vor. Normal ist dieser Quotient natürlich = 1, pathologisch nach Capps als eine der konstantesten und diagnostisch wertvollsten Erscheinungen nur bei perniziöser Anämie über 1,0, sonst bei den Anämien gewöhnlich unter 1,0. Der Volumenquotient geht also dem Hämoglobinquotienten oder Färbeindex parallel.

Schließlich ersieht man aus diesen Verhältnissen mit größter Deutlichkeit, daß die Volumenbestimmung niemals die Hämoglobinberechnung oder die Erythrocytenzählung ersetzen kann, weil ja nur das mittlere durchschnittliche Volumen konstatiert wird; aber in Verbindung mit den beiden anderen Methoden darf auch die Volumenbestimmung ein erhöhtes Interesse in Anspruch nehmen.

Die Bestimmung der Gerinnungszeit des Blutes.

Die Blutgerinnung gehört immer noch zu den ungenügend geklärten Problemen der Physiologie. Bekanntlich hatte A. Schmidt drei Substanzen als für die Gerinnung notwendig hingestellt, die fibrinogene und die fibrinoplastische Substanz und das Fibrinferment. Dieses letztere sollte durch Leukocytenzerfall frei werden.

Nach Freund spielt die Adhäsion eine große Rolle, indem sie eine Bindung von freiwerdenden Phosphaten mit Kalk und Magnesiumsalzen des Plasmas erzeuge. Jetzt kann das Fibrin nicht mehr in Lösung bleiben und fällt aus.

Von ganz besonderem Interesse sind die Studien von P. Morawitz (Deutsch. Arch., Bd. 79). Im Blut kommt das Fibrinferment (Thrombin) präformiert in einer unwirksamen Vorstufe, im Thrombogen, vor. Das Thrombogen wird bei Vorhandensein von Kalksalzen durch ein Ferment, die Thrombokinase, aktiviert. Dieses Ferment ist überall vorhanden, Thrombogen aber nur im Blut und der Lymphe, und zwar ganz vorwiegend in den Blutplättchen, so daß es zweifelhaft bleibt, ob auch in Leukocyten Thrombogen existiert. Morawitz bezeichnet daher die Blutplättchen direkt als Thrombocyten, weil sie im Gegensatz zu allen anderen Zellen Thrombogen in reichlichster Menge enthalten, während die Thrombokinase in allen Zellen und auch in den Blutplättchen vorkommt. Weder Lymphocyten noch Leukocyten sind im Besitz von Thrombogen, ebensowenig die Erythrocyten.

Die Bestimmung der Gerinnungszeit hat entschiedenen Wert für die Klinik, z. B. bei hämorrhagischen Diathesen, zur Beurteilung des therapeutischen Effektes unserer Hämostyptika, wie Gelatine usw. Leider fehlen zuverlässige Methoden noch so gut wie vollständig und hebt Sahli hervor, daß eine Reihe von äußeren Umständen, wie die Temperatur, die Form und Weite des Gefäßes, die Menge des verwendeten Blutes, die Beschaffenheit der blutenden Wunde von erheblichen Einfluß sind.

Am meisten gebraucht wird wohl die Methode von Vierordt.

Man saugt das Blut der Stichwunde in eine 5 cm lange Glaskapillare (Impfkapillare) von 1 mm inneren Durchmesser und führt von der anderen

Seite her ein sorgfältig gereinigtes weißes Pferdehaar hinein, das zum Zwecke der Entfettung in Alkohol und Äther ausgekocht ist. Jede Minute wird das Pferdehaar um ½ cm vorgeschoben. Zunächst bleibt nichts haften; im Moment der Gerinnung aber zeigt sich eine rötliche Verfärbung des Pferdehaares und bei vollständiger Gerinnung haftet ein festes Gerinnsel an.

Besonders abhängig ist diese Probe von der Temperatur und der Weite der Kapillare. Daher kommt man stets nur zu Vergleichswerten bei gleicher Technik und es ist nötig, in jedem Falle die Zeit der Gerinnung außerdem auch noch bei einer gesunden Vergleichsperson zu bestimmen, und kann nicht einfach den von VIERORDT ermittelten Durchschnittswert von 9 Minuten zum Vergleich heranziehen, da diese Zeit zu sehr von äußeren Momenten abhängig ist.

Die Methode von WRIGHT.

Es werden mehrere solcher Kapillarröhrchen mit Blut gefüllt und von Zeit zu Zeit ein Röhrchen durchgeblasen. Mit dem Eintritt der Gerinnung kann das Blut nicht mehr ausgeblasen werden.

DIE BESTIMMUNG DER VISKOSITÄT DES BLUTES.

Die innere Reibung des Blutes oder die Viskosität erleidet in Krankheiten große Modifikationen, was schon daraus hervorgeht, daß die Herzarbeit auf etwa ¼ reduziert würde, wenn statt des Blutes Wasser in den Gefäßen flösse. Bei den Anämien kommen daher durch die Plasmazunahme bedeutende Herabsetzungen der inneren Reibung zustande.

Klinisch brauchbar ist der von HIRSCH und BECK (Münch. med. W. 1900) angegebene Apparat. Ich verweise auf das Original oder auf die Darstellung in SAHLI, Klinische Untersuchungsmethoden.

ALKALESZENZBESTIMMUNGEN DES BLUTES.

Die Bestimmungen der Blutalkalinität gehören vorläufig zu den am wenigsten geklärten Gebieten der Medizin, so daß allen Methoden eine sehr große Unsicherheit anhaftet; auch sind schwere Bedenken gegen deren prinzipielle Grundlagen nicht zu unterdrücken. Das Blut enthält Alkali als leicht diffusibles Alkali in Form von K_2CO_3, Na_2CO_3, $NaHCO_3$, Na_2HPO_4, Na_3PO_4 usw., ferner als schwer diffusibles Alkali in Form von Alkalialbuminaten und Hämoglobinalkaliverbindungen. Die roten Blutzellen enthalten viel mehr schwer diffusibles Alkali als das Serum, das besonders das leicht diffusible Alkali aufgenommen hat. Die Gesamtalkalinität der Erythrocyten ist daher auch viel größer als diejenige des Serums.

Der Zutritt von Kohlensäure erhöht die Blutalkalinität, indem Alkalialbuminate gespalten werden und freie K_2CO_3 und Na_2CO_3 vermehrt

im Serum auftreten. Dieser Prozeß ist durch Sauerstoffaufnahme reversibel.

Es ist ohne weiteres klar, daß eine Alkaleszenzbestimmung in einer derart komplizierten Flüssigkeit ganz außerordentliche Schwierigkeiten bieten muß. Dazu kommt für Titrationsversuche die störende Eigenfarbe des Blutes und die Unzuverlässigkeit fast aller Indikatoren.

Man hat daher versucht, die Kohlensäurebestimmung an Stelle der Alkaleszenztitration einzuführen. Gegen diese Ersetzung sind aber so gewichtige Gründe vorzuführen, daß die schon an sich sehr schwierige und komplizierte Methode wohl allgemein verlassen ist.

Titration von deckfarbigem Blute nach Landois-v. Jaksch.

Man hält sich eine Reihe von Weinsäurelösungen bekannter Azidität und setzt zu je 1 cm^3 derselben je 0,1 cm^3 Blut, mischt rasch und prüft mit empfindlichem Lakmuspapier die Reaktion. Diejenige Lösung, die eben neutralisiert worden ist, zeigt durch ihren Aziditätsgrad die Alkaleszenz des Blutes an.

Für die genauere Technik siehe SAHLI, Untersuchungsmethoden und LANDOIS, Eulenburgs Realenzyklopädie, Bd. III, S. 161 der 2. Auflage; v. JAKSCH, Zeitschr. f. klin. M., Bd. 13.

Abgesehen von den prinzipiellen Fehlern einer jeden Bluttitration ist Lakmus als Indikator völlig ungeeignet und treten außerdem allmählich trotz des empfohlenen Zusatzes von konzentrierter Glaubersalzlösung die roten Blutkörperchen mit der Säure in Reaktion, so daß eigentlich die Methode ganz zu verwerfen ist.

Um die unberechenbaren Fehler von vornherein auszuschalten, die allmählich durch die Reaktion der Blutkörperchen mit der Weinsäurelösung entstehen, hat LÖWY das Blut lackfarben gemacht, damit auch das Alkali der Erythrocyten sofort vollkommen zur Geltung komme. Sodann benützt er Lakmoid statt Lakmus wegen der schärferen Endreaktion. Zu diesem letzten Punkt kann ich bemerken, daß Lakmoid freilich eine schärfere Endreaktion gibt, aber wie ich nachgewiesen[1] habe, als Indikator gar nichts taugt, weil es schon lange vor dem Neutralisationspunkt reagiert, so daß der gefundene Alkaliwert viel zu groß ist.

Titration am lackfarbenen Blut.

1. Nach LÖWY: In ein Kölbchen mit graduiertem Halse werden 45 cm^3 $\frac{1}{4}$% Ammoniumoxalatlösung gebracht und dann 5 cm^3 Blut durch Venenpunktion hinzugefügt. Das Blut wird sofort lackfarben und kann nicht gerinnen. Die Titration wird mit $^1/_{25}$ Normal-Weinsäure gegen Lakmoid vorgenommen. (LÖWY: Pflügers Arch., Bd. 58.)

[1] NAEGELI, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd 30. 1900.

2. Nach ENGEL, der ein besonderes Alkalimeter konstruiert hat, wird 0,05 Blut mit einem Schüttelmischer durch neutrales destilliertes Wasser hundertfach verdünnt und mit $^1/_{75}$ Normalweinsäure (1 g auf 1 l Wasser) titriert. Die Endreaktion wird mit einem Tropfen der Mischung auf hellem Lakmoidpapier vorgenommen. Es zeigt sich am Rande des von Hämoglobin gelblichen Tropfens eine deutliche scharfe rote Linie. ENGEL fand Werte, die mit LÖWY übereinstimmten. (ENGEL, Berl. kl. W. 1898.)

3. Nach BRANDENBURG müssen größere Blutmengen verwendet werden, um genauere Resultate zu bekommen. Er entnimmt durch Venenpunktion 5—8 cm^3 Blut, verdünnt mit 0,2% Ammoniumoxalatlösung bis 30 cm^3 und titriert gegen Lakmoidpapier mit $^1/_{10}$ N-Weinsäurelösung. (BRANDENBURG: Zeitschrift f. klin. Med., Bd. 36.)

Zu all diesen Methoden ist zu sagen, daß Lakmoid als Indikator nicht brauchbar ist.

Alkalinitätsbestimmung nach Salkowski.

Hier wird eine Titration des Blutes vermieden und dem Blut eine bekannte Menge Ammoniumsulfat zugefügt und der jetzt durch das Alkali des Blutes freiwerdende Ammoniak nach der Methode von SCHLÖSING bestimmt. Siehe SAHLI, Untersuchungsmethoden und die Originalarbeit von SALKOWSKI, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1898. Ob damit wirklich die Gesamtalkalinität festgestellt wird, möchte ich freilich bezweifeln.

DIE JODREAKTION DES BLUTES UND DER LEUKOCYTEN.

EHRLICH hat zuerst die Beobachtung gemacht, daß in den Zellen des Blutes jodempfindliche Substanzen vorhanden sind und bezog dieselben auf Glykogen, da dieser Körper bereits durch SALOMON chemisch im Blute nachgewiesen war und die Reaktion bei Diabeteskranken entdeckt werden konnte.

In der Folgezeit ist die Jodreaktion von vielen Seiten aufs eingehendste studiert worden. Man suchte ein leitendes Prinzip in der Genese der pathologischen Jodreaktion und glaubte es entdeckt zu haben (KAMINER). Vor allem erweckte die chemische Deutung des reagierenden Körpers und die praktisch diagnostische Wertigkeit und Verwendung der Jodophilie die lebhaftesten Diskussionen.

EHRLICH gab die folgenden Methoden zum Nachweis des „Glykogens" an.

I. Die lufttrockenen (!) Präparate werden in Jodgummilösung

Jod. pur. 1,0
Kal. jodat. 3,0
Aq. destill. 100,0
Gummi arab. q. s. bis zu Sirupkonsistenz

eingebettet. Hierin erfolgt die Färbung.

II. Weitaus besser gelingt die deutliche Darstellung mit der folgenden später angegebenen Methode:

Die lufttrockenen Präparate werden in eine kleine Kammer gebracht, die auf ihrem Boden einige Jodkristalle enthält. Das Blut ist damit den Joddämpfen ausgesetzt, und die Reaktion vollzieht sich in wenigen Minuten. Einschließen und Betrachten in Lävulosesirup, der stark aufhellt. Die Konservierung der Präparate gelingt nicht. Die Jodfärbung äußert sich als extrazelluläre Reaktion an den Blutplättchen und an Trümmern von Leukocyten (?), als intrazelluläre Reaktion in einer diffusen Braunfärbung an den Erythrocyten, und in verschiedener Stärke an den Leukocyten. Hier unterscheidet Zollikofer eine diffuse wolkige Bräunung als schwache Reaktion, das Auftreten von distinkt gefärbten Teilen in Form von Körnchen, Netzen, Schollen, Balken usw. als starke Reaktion. Kaminer trennt drei Stadien: diffuse Bräunung, feine Körnelung und schollige Färbung.

Im normalen Blute zeigen die Erythrocyten eine starke und gleichmäßige Braunfärbung; die Leukocyten aber geben bei dieser Technik folgende Befunde: Die polynukleären Neutrophilen besitzen eine ganz leichte Affinität zu Jod, die mononukleären Zellen entweder gar nicht oder nur in viel geringerem Grade. Nie ist normal bei der erwähnten Technik eine stärkere Reaktion vorhanden.

Im pathologischen Blute ändert sich die Färbung der Erythrocyten nicht, und ist selbst an hämoglobinarmen, ja sogar an ausgewaschenen Zellen in gleicher Stärke vorhanden.

Die Hauptträger der jodophilen Substanz sind aber die polynukleären neutrophilen Leukocyten, die jetzt in ihrem Protoplasma, nie im Kern, die verschiedenen Grade der Jodophilie aufweisen können. Über die Beteiligung der einzelnen Zellarten hat zuerst Zollikofer festgestellt, daß die Reaktion vorwiegend an den polymorphkernigen Neutrophilen, nicht selten an Lymphocyten und Mastzellen, sehr selten an eosinophilen und großen Mononukleären, nie an Myelocyten, beobachtet wird.

Die extrazelluläre Reaktion der Blutplättchen kann pathologisch ebenfalls sehr gesteigert sein, z.B. bei Chlorose und bei Knochenbrüchen (Goldberger und Weiss). Gemäß diesen Befunden hielt man allgemein die Jodophilie der Leukocyten als eine degenerative Erscheinung, die bei Intoxikationen und Infektionen, ganz besonders aber bei Eiterungen auftreten sollte.

Gegen diese Deutung hätte eigentlich schon die physiologische Jodophilie der Erythrocyten stutzig machen können; doch pflegte man diese Reaktion, meines Erachtens ohne Recht, als etwas ganz Verschiedenes außer den Bereich der Analogie zu stellen. Als vollständig unhaltbar erwies sich aber die alte, rein degenerative Auffassung, als Zollikofer durch

die Vitalfärbung den Beweis erbrachte, daß alle polynukleären neutrophilen Leukocyten ohne Ausnahme jodophile Substanz in Körnchen enthalten.

Diese Vitalfärbung wird vorgenommen, indem man die kleine Glaskammer mit Jodkristallen in die Nähe des Patienten bringt, die eben ausgestrichenen Blutpräparate noch feucht in die Kammer und damit unter den Einfluß der Joddämpfe setzt. Die Blutschicht färbt sich, wenn der Deckel der Kammer nur ganz rasch gelüftet worden ist, fast momentan. Man läßt die Präparate in der Kammer trocknen und untersucht sie dann in Lävulosesirup.

Jetzt sind folgende Reaktionen aufgetreten:

1. Die Erythrocyten nehmen mehr Jod auf und sind braunschwarz.
2. Die Blutplättchen färben sich wie im lufttrockenen Präparate.
3. In den polynukleären neutrophilen Zellen ist das Protoplasma von einer großen Zahl intensivbrauner Körnchen durchsetzt, die in allen Zellen dieser Art schon normal auftreten. An den Lymphocyten, Mastzellen, Eosinophilen tritt keine Verstärkung der Jodreaktion auf. Myelocyten des Blutes und des Knochenmarkes geben die Veränderung nie.

Damit ist festgestellt, daß die Jodophilie eine durchaus normale Erscheinung und an sich keine Degeneration ist. Pathologisch ist die Reaktion erst, wenn sie auch an nicht vitalgefärbten Leukocyten auftritt. Die abnorme Dauerhaftigkeit der jodophilen Körnelung stellt also den abnormen Befund dar.

Zollikofer dachte daran, daß beim Eintrocknen der Zelle unter normalen Bedingungen die Kohärenz der jodophilen Granulation verloren gehe, die Körner quasi in Staub zerfallen und sich damit diffus der Umgebung mitteilen. Pathologisch würde dann eine Alteration der Kohärenz das Bestehenbleiben der Körnelung bedingen. A. Wolff nimmt physiologisch eine große Wasserlöslichkeit der Körnchen an, pathologisch wären die Gebilde dann wasserbeständiger. Diese Auffassung ist zurückzuweisen, denn Zollikofer hat gezeigt, daß mehrstündiges Auswaschen der Bluttrockenpräparate die Jodreaktion nicht hindert. Die Körner sind pathologisch also nicht schwerer wasserlöslich, sondern überhaupt unlöslich. Sorochowitsch denkt gar an die Tätigkeit eines Fermentes bei der Auflösung der Körnchen. Wenn das Ferment geschwächt ist, so soll das Glykogen sich anhäufen. Schließlich kämen wohl auch physikalisch-chemische Veränderungen in Betracht.

Damit kommen wir auf die vielfach und lebhaft erörterte Frage, welcher chemische Körper dem Phänomen zugrunde liege. Ehrlich und auch Gabritschewsky erklärten die jodophile Substanz als Glykogen; in der Neuzeit haben sich Minkowski, Reich, Kaminer (1902), Hirschberg dieser Ansicht angeschlossen. Freilich reines Glykogen kann un-

möglich vorliegen wegen der erwähnten Wasserbeständigkeit; daher nimmt Best eine glykosidartige Bindung an Eiweiß an, die geringer in Wasser löslich sei (vgl. dagegen aber die vollständige Wasserunlöslichkeit der empfindlichen Substanz!).

Czerny hielt den Körper für eine Vorstufe des Amyloids, hauptsächlich wegen der rotvioletten Färbung mit Methylviolett. Doch gelang anderen diese Färbung nie, und ist daher diese Argumentation nicht stichhaltig. Besonders wertvoll sind die Ausführungen Zollikofers. Er erzielte mit Jod öfters eine Violettfärbung größerer Schollen. Bei den durch Blutegelextrakt vor Gerinnung geschützten und bei Körpertemperatur lebend erhaltenen Leukocyten war diese Violettfärbung sogar konstant. Nun zeigt Glykogen nie diese Farbenreaktion, wohl aber Amyloid. Glykogenzusatz zu lebenden Leukocyten hemmte sogar direkt die Reaktion mit Jod. Injektion von Glykogen oder Zucker verstärkte die Reaktion erst bei großer Dosis und nach längerer Zeit, nie direkt, so daß zweifellos die entzündlichen Prozesse der Injektion die Ursache der Verstärkung waren. Durch diese Untersuchungen scheint es im hohen Grade wahrscheinlich, daß die jodempfindliche Substanz dem Amyloid näher steht als dem Glykogen.

Klinische Beobachtungen der Jodreaktion.

Klinisch ist bisher fast ausschließlich die pathologische Jodreaktion der Neutrophilen studiert worden, die an lufttrockenen Präparaten nach der Ehrlichschen Vorschrift gefunden werden kann. Diese wird als Jodreaktion der Leukocyten in Kürze bezeichnet und die Jodophilie anderer Zellen vernachlässigt. Die vitale Jodreaktion von Zollikofer geht zwar in ihrer Stärke derjenigen an Trockenpräparaten durchaus parallel, eignet sich aber natürlich für klinisch-pathologische Studien weniger, da sie schon physiologisch an den Neutrophilen gefunden wird.

Am häufigsten findet man die „Jodreaktion“ bei Intoxikationen und Eiterungen, aber leider nicht durchaus konstant, so daß ihre diagnostische Zuverlässigkeit keineswegs eine absolute ist. So hat Zollikofer die Jodophilie bei Empyemen, osteomyelitischen Eiterungen, Furunkulosis und Phlegmonen vermißt; bei chronischen Eiterungen hat sie Reich ab und zu negativ gefunden.

Die Ableitung der Reaktion vom Einfluß der Toxine dürfte unhaltbar geworden sein, seitdem völlig aseptische Eiterungen denselben Befund gegeben haben und viele Infektionserreger oft keine Reaktion machen. Überhaupt fehlt vorläufig jeder prinzipielle Gesichtspunkt, der zur Erklärung für das Auftreten und Nichtauftreten der Jodreaktion der Leukocyten herangezogen werden könnte.

Bisher (!) nie konstatiert ist ein positiver Befund bei Tetanus, aber bis jetzt ausnahmslos starke Reaktion angetroffen bei akuter perityphlitischer Eiterung, bei krupöser Pneumonie und Leberabszeß. Nur selten wird Jodophilie bei Typhus und bei Tuberkulose angegeben, und wenn die Reaktion positiv ausfällt, so nehmen die meisten Autoren bei beiden Krankheiten Komplikationen an, eine Auffassung, deren Richtigkeit mir schwer zu beweisen scheint. Miliartuberkulose kann positiven Befund geben.

Unabhängig ist die Jodreaktion von der Leukocytose, wenn sie freilich gewöhnlich unter den gleichen Bedingungen zustande kommt, wie die Leukocytenvermehrung; aber es gibt Leukocytosen bei Erysipel ohne Reaktion und normale Leukocytenzahl bei schwerer Sepsis und Perityphlitis (ZOLLIKOFER, REICH) mit stark positivem Befunde. Für die Diagnose der amyloiden Degeneration ist nach den Erfahrungen der SAHLIschen Klinik auch kein Anhaltspunkt zu gewinnen.

Der diagnostische Wert ist also ein beschränkter, und nur in einzelnen Spezialfällen kann differential-diagnostisch ein Schluß gezogen werden, wie ich das im speziellen Teil bei einzelnen Affektionen erörtern werde. Hier mag nur erwähnt sein, daß bei einer akuten fieberhaften Affektion positiver Befund im Zweifelfalle zwischen Pleuritis exsudativa und krupöser Pneumonie mit Erguß für die letztere Krankheit spricht, was man allerdings gewöhnlich auch mit anderen Mitteln entscheiden kann. Ferner dürfte ein negativer Ausfall der Probe gegen die Annahme eines Leberabszesses und gegen perityphlitische akute Eiterung sprechen.

Als wertvoller sehen die Chirurgen die prognostische Bedeutung der Leukocyten-Jodreaktion an. Zurückgehen der Erscheinung spricht bei Eröffnung einer Eiterung für Coupierung des Prozesses, späteres Wiederauftreten für neue Eiterherde oder Sekretretention (KÜTTNER, REICH).

Die extrazelluläre Jodreaktion an den Blutplättchen ist mitunter stark, ohne daß ein Parallelismus mit der intrazellulären Reaktion bestehen muß. Bei Chlorose ist oft der Jodgehalt der Blutplättchen stark vermehrt, ebenso bei Diabetes, hier aber sehr wechselnd und vielleicht von der Acidose abhängig. Interessant ist die klinisch und experimentell nachgewiesene Verstärkung der extrazellulären Reaktion bei Knochenbrüchen (GOLDBERGER und WEISS).

Wichtigste Literatur über die Jodreaktion des Blutes.

BEST, Zieglers Beiträge. Bd. 33. 1903. — CZERNY, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 31. 1893. — DUNN, Boston med. and surg. Journal. 1903. — EHRLICH, Zeitschr. f. kl. M. 1883. Bd. 6. — EHRLICH u. LAZARUS, Die Anämie. Nothn. Sammlg. — GABRITSCHEWSKY, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 28. 1891. — GOLDBERGER u. WEISS, Wiener kl. W. 1897. — HIRSCHBERG, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 54. 1904 u. I.-D. Bonn 1904. — HOFBAUER, Zentralbl. f. inn. M. Bd. 21. 1900; Wiener med. W. 1905. Nr. 39. — KAMINER, Berl. kl. W. 1899. 1903; Deutsch. m. W.

1899. 1902; Kongreß f. inn. M. 1902 (hier Diskuss. Ehrlich, Minkowsky, Huber, Hofbauer); Zeitschr. f. kl. M. Bd. 47. 1902; Verein f. inn. M. Berlin 1902 (hier Diskuss. Lazarus, Michaelis). — Küttner, Arch. f. kl. Chirurg. Bd. 73; Zentralbl. f. Chirurg. 1904. Nr. 27. — Livierato, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 53. 1904. — Porcile, Gaz. degli ospedali. 1900. — Reich, Beitr. z. klin. Chirurg. Bd. 42. 1904. — Sachse, I.-D. Rostock 1905. — Schmidt, I.-D. Berlin 1902. — Sorochowitsch, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 51. — Tarchetti, Clinica med. italian. 1900. — Weiss, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 58. 1903. — A. Wolff, Berl. kl. W. 1901. Nr. 34. 1903. Nr. 17; Zeitschr. f. kl. Med. Bd. 51. — Woskressensky, Ref. Fol. haem. 1905. S. 24. — Zollikofer, I.-D. Bern 1899.

Die Guajakreaktion.

Die Blaufärbung mit Guajaktinktur gibt Blut gewöhnlich nur dann, wenn außerdem noch Sauerstoff als ozonisiertes altes Terpentinöl oder Wasserstoffsuperoxyd zugesetzt wird. Enthält das Blut aber in größerer Zahl Leukocyten, die Oxydasen besitzen, so tritt die Oxydation schon von sich aus ohne Zusatz von Sauerstoff auf. Dies ist der Fall bei gewöhnlichem Eiter, bei starken Leukocytosen (über 20 000) und besonders bei myeloider Leukämie und bei den Zellen des Knochenmarkes. Lymphatisches Gewebe, Lymphocyten der Exsudate und das Blut selbst der hochgradigsten lymphatischen Leukämie geben niemals Reaktion. Brandenburg, der zuerst diese Verhältnisse festgestellt hat, hielt zuerst eine chemische Differenz der Nukleinsubstanzen zwischen den Lymphocyten und neutrophil granulierten Leukocyten für die Ursache des verschiedenen Verhaltens. Erich Meyer aber bewies, daß es sich um die Anwesenheit von oxydierenden Fermenten handelt, die nur in den Zellen des myeloiden Gewebes (Knochenmark, polynukleäre neutrophile Leukocyten), nicht aber im lymphatischen System vorhanden sind, und daß daher auch die allerhochgradigste lymphatische Leukämie so wenig wie die Lymphocytenexsudate Guajakreaktion geben können.

Diese Auffassung ist von Klein angegriffen worden, der auch an normalem Blut und bei Lymphocyten positiven Ausfall der Probe gefunden. Erich Meyer hat aber sofort überzeugend nachgewiesen, daß die Kleinsche Technik zur Beantwortung der aufgeworfenen Fragen unrichtig ist. Es bleibt daher bei den von Brandenburg und Erich Meyer festgestellten Tatsachen, wie ich mich selbst durch viele Untersuchungen überzeugt habe. Prinzipiell ist die Guajakreaktion von der höchsten Bedeutung, praktisch gestattet sie rasch die Unterscheidung der Lymphocyten- und (neutrophilen) Leukocytenexsudate, sowie eine Orientierung über den Grad der Leukocytose.

Die Probe wird in der Weise angestellt, daß man einige Tropfen Blut in 2—4 cm³ Aq. destillata auflöst, so daß die Blutfarbe fast ganz ver-

schwindet und durch die Zerstörung der Leukocyten ihre Oxydasen frei werden. Jetzt überschichtet man sorgfältig mit Guajaktinktur, und nach kurzer Zeit tritt ein tiefblauer Farbenring auf, der indessen nicht lange bestehen bleibt und nachher einer schmutzig-grauen Färbung Platz macht.

Bei der von KLEIN empfohlenen Technik bläut Guajaktinktur mit der Zeit allein schon das Fließpapier in einem leichten Farbentone. Die verwendete Guajaktinktur muß eine frische 5 proz. alkoholische Lösung darstellen. Die Reagensgläser sollen peinlich sauber sein.

Literatur über Guajakreaktion.

BRANDENBURG, Münch. m. W. 1900. — KLEIN, Fol. haematolog. 1904. Nr. 2. — ERICH MEYER, Münch. m. W. 1903. Nr. 35. 1904. Nr. 35. — NAEGELI, Deutsch. m. W. 1900. Nr. 18.

Die roten Blutkörperchen (R.).

I. Physiologische Verhältnisse.

ALLGEMEINE VERHÄLTNISSE.

Die roten Blutkörperchen des Menschen sind kernlose, runde, bikonkave Scheiben, biskuitähnliche Elemente, die in der Mitte eine Delle erkennen lassen. Diese verrät sich beim Anblick von der Fläche als hämoglobinärmere Stelle.

Der Durchmesser der roten Zellen beträgt ca. 7,5 μ, die größte Breite 2 μ. Geringe Abweichungen von dem durchschnittlichen Durchmesser nach oben und nach unten sind durchaus physiologisch (etwa bis 6 und 9 μ); doch kommt dies normal nur bei einem sehr geringen Prozentsatz der Zellen vor. Die R. zeigen im ungefärbten Zustande einen gelblichen Farbenton. Nach Fixation nehmen sie aus Mischungen saurer und basischer Farbstoffe elektiv nur die Farbe der sauren Komponente (z. B. Eosin, Orange usw.) an. Dies nennt man Orthochromasie. Hierbei ist es ausschließlich das Hämoglobin, das die Färbung bedingt, weshalb auch aus der Intensität der Färbung ein Anhaltspunkt für den Hämoglobingehalt einer Zelle gewonnen werden kann. Im ultravioletten Lichte erscheinen die R. als vollkommen homogene Scheiben ohne die geringste Struktur.

Nach bisheriger Anschauung (ältere Autoren, dann besonders ROLLET, HAYEM, EHRLICH) besitzen die Erythrocyten ein sehr feines Stroma, zwischen dessen Maschen das Hämoglobin enthalten ist. Eine eigentliche Membran der Zelle ist bis in die letzte Zeit nicht angenommen worden. Die R. sind schon in den Blutgefäßen in Geldrollen angeordnet. Sie haben eine gewisse Klebrigkeit, so daß sie leicht aneinander haften, eine Erscheinung,

die heute durch das Vorhandensein einer fettartigen äußeren Hülle erklärt wird. Die Körperchen sind außerordentlich elastisch und anpassungsfähig, können durch die feinsten Spalten durchschlüpfen, so daß man bei der Fixation nicht selten ganz andere als runde Formen zu Gesicht bekommt.

Neuere Ansichten über den Bau der R.

In zahlreichen Arbeiten vertritt Weidenreich die Ansicht, daß die wahre Form der R. nicht die bikonkave, sondern die Glocken- oder Napfform sei, und daß bei raschester Untersuchung diese Gestalt schon im ungefärbten Präparate, dann aber bei geeigneter Fixation mit Osmium (Technik: Folia haem. 1906 S. 1) erkennbar werde. Fast alle Autoren und wohl sämtliche Hämatologen, die häufig ungefärbte Blutpräparate untersuchen, lehnen diese Ansicht entschieden ab.

Auch die Existenz eines Stromas (Rollet) der R. [Diskoplasma nach Ehrlich, Oikoid nach Brücke] wird heute lebhaft bestritten. Dieses Stroma erschien z. B. Hayem (siehe Du Sang p. 71 ff.) dadurch bewiesen, daß nach Auslaugung des Hämoglobins durch Wasser eine wasserunlösliche basophile, z. B. mit Jod und mit Hämatoxylin färbbare Hülle der Erythrocyten zurückbleibt, welche in ihrer Größe den früheren R. entspricht. Diese Hülle weist auch eine gewisse Struktur auf. Auch die Tatsache, daß bei artifizieller Fragmentation der Erythrocyten durch Erhitzung, Elektrizität, Trauma, jodhaltiges Serum usw. das Hämoglobin nicht austritt, wurde bisher stets für die Existenz eines Stromas gedeutet. Weidenreich sucht auch diese Auffassungen zu zerstören und nimmt eine wahre Membran, aber einen völlig flüssigen Inhalt, Hämoglobin, an und beruft sich hauptsächlich darauf, daß eine Membran tatsächlich nachweisbar sei, und durch die physiologischen Phänomene der Osmose gefordert werde. Diese Membran hat nach Weidenreich basophile Eigenschaften (vgl. Hayem!) und würde die später zu besprechenden pathologischen Erscheinungen der Polychromasie und der basophilen Granulation erklären. Die Ergebnisse der physikalischen Chemie widersprechen indessen dieser Weidenreichschen Anschauung vollständig. So kommt Hamburger, gewiß der berufenste Vertreter dieser Disziplin, gerade dazu, die Existenz eines Gerüstes zu fordern, ja er berechnet direkt die Volumenprozente der Gerüstsubstanz daraus, daß die Erythrocyten sich physikalisch nicht wie eine Zelle aus Membran und einfach flüssigem Inhalt verhalten. Siehe S. 45.

Andere Autoren nehmen nur eine periphere Stromaverdichtung, Dehlerscher Randstreifen, an, so schon Hayem, v. Ebner, dann Meves in zahlreichen Arbeiten für die Amphibienerythrocyten. Netzartige Gerüste der R. sind schon von vielen Autoren (Foà, Erb, Hayem, Arnold

und seinen Schülern, E. Bloch, Rosin und Bibergeil, Ruzicka) dargestellt worden, doch fast nur mittels sog. Vitalfärbungen. E. Bloch betont, daß diese Gerüste sehr inkonstant und fast bei jeder anderen Methode anders ausfallen. Es sind daher wohl zweifellos Artefakte, beziehungsweise nekrobiotische Erscheinungen. Von Fischer werden sie als physikalische Füllungen der Eiweißstoffe durch basische Farbstoffe erklärt, die man auch mit reinem Hämoglobin erhält. Auch die Fixationen durch Osmium gelten nicht mehr als indifferent (Jolly).

Gesichert erscheint dagegen die Existenz einer fettartigen, Lecithin und Cholesterin enthaltenden Hülle der R. (Albrecht und Hedinger), die bei 51° schmilzt und bei 62° das Hämoglobin austreten läßt. Auch unter dem Einfluß bestimmter fettlösender Gifte: Hämolysine, wie Saponin, Solanin usw. löst sich die Lecithinfettschicht und kommt es zur Hämocytolyse.

Eine besonders viel umstrittene Frage betrifft das Vorkommen von Innenkörpern, die sich von dem früher vorhandenen Kerne herleiten sollten, Nukleoide. Nachdem schon frühere Autoren, z. B. Engel, ähnliche Gebilde beschrieben hatten, die aber allgemein als Artefakte aufgefaßt worden sind, schien durch die Untersuchungen von Arnold, Hirschfeld, Maximow, Pappenheim, Preisich und Heim die Existenz solcher Körper gesichert, ganz besonders auch deshalb, weil nach dem Romanowskyschen Verfahren Nuklein nachgewiesen werden konnte. Heute sind diese Gebilde wieder in Frage gestellt, weil im ultravioletten Lichte (Grawitz) absolut nichts von ihnen bemerkt werden kann. Auch Weidenreich verhält sich durchaus ablehnend und erklärt sie, meines Erachtens kaum mit Recht, zum Teil durch Hervortreten der basophilen Zellmembran. Nach meiner Auffassung handelt es sich nicht um Körper im Innern der Erythrocyten, sondern um Auflagerungen von Blutplättchen. Siehe das Kapitel Blutplättchen!

Literatur dieser neueren Ansichten über den Bau der R. und die Nukleoide:

Albrecht u. Hedinger, Zieglers Zentralbl. 1904. — Albrecht, Sitz. Ber. Ges. Morph. Physiol. München 1904. — Arnold, Virch. Archiv. Bd. 145. — E. Bloch, Zeitschr. f. kl. Med. 1901. — Fleischmann, Med. Klinik. 1905. — Foà. Zieglers Beitr. 1889. — Hamburger, Osmotischer Druck u. Ionenlehre. Wiesbaden 1902. — Hayem, Du sang. Paris 1889. — Hirschfeld, Virch. Arch. Bd. 166 u. Anat. Anz. Bd. 20. — Jolly, Compt. r. soc. biol. 1904, 1905 u. Fol. haem. 1906. — Koeppe, Pflügers Arch. Bd. 107 u. Fol. haem. 1905. — Maximow, Arch. f. Anat. u. Phys. 1899. Anat. Abt., ibid. Bemerkungen v. Pappenheim u. Erwiderung. — Meves, Anat. Anz. 1903. 1904. 1905. 1906. Münch. m. W. 1900. — Pappenheim, Virch. Arch. Bd. 145 u. Fol. haem. 1905. S. 257; Münch. m. W. 1901 (Technik! Literatur!). — Preisich u. Heim, Deutsch. m. W. 1903; Virch. Arch. 1904. Bd. 178 (Literatur!). — Radasch, Anat. Anz. Bd. 28. — Rollet, Pflügers Arch. Bd. 82. 1900. — Rosin u. Bibergeil, Deutsch. m. W. 1902; Zeitschr. f. kl. M. Bd. 54.

1904. — Ruzicka, Anat. Anz. Bd. 23, 24, 25, 28; Arch. f. mikr. Anat. Bd. 67. — Schäfer, Anat. Anz. 1905. — Triolo, Compt. r. soc. biol. 1904. — Weidenreich, Ergebn. d. Anat. u. Entw. 1903. 1904. 1905. 1906; Anat. Anz. 1903. 1905; Arch. f. mikr. Anat. Bd. 64, 66; Fol. haem. 1905. S. 95, 336. 1906. S. 1, 186, 241.

Die physiologische Funktion der R. besteht in der Aufgabe des Hämoglobins, den Sauerstoff aufzunehmen und Kohlensäure abzugeben. Für diese Aufgabe zeigt das Körperchen die größte Oberfläche für das gegebene Volumen.

Nach den Untersuchungen von Hamburger und Koeppe verhält sich das rote Blutkörperchen wie eine semipermeable Membran, die den Durchtritt von Wasser und Salzionen gestattet. Durch chemische Stoffe, Erhitzen und Wasserzutritt wird die Wand zerstört.

Die Zahl der R. im mm^3 Blut des erwachsenen Menschen beträgt ca. 4,5 Millionen für das weibliche und ca. 5,0 Millionen für das männliche Geschlecht; doch gibt es davon erhebliche Abweichungen, besonders nach oben (bis 6,0), ohne daß irgend ein Grund zu entdecken wäre. Die Breite der physiologischen Schwankungen ist offenbar eine sehr erhebliche.

Der absolute Hämoglobingehalt beträgt 13—14% des Blutgewichts. Der Hämoglobinwert wird aber gewöhnlich in ganz anderer Relation in Prozenten ausgedrückt, nämlich bezogen auf einen empirisch bei gesunden Personen gefundenen und mit 100% bezeichneten Wert. Auch hier ist der durchschnittliche Wert beim weiblichen Geschlecht etwas niedriger. Im übrigen kommen dieselben erheblichen physiologischen Schwankungen 90—120° ohne ersichtbare Ursache bei gesunden Leuten vor wie bei den roten Blutkörperchen.

Während die Besichtigung des herausfließenden Bluttropfens uns den absoluten Hämoglobingehalt zu beurteilen gestattet, ersehen wir aus dem mikroskopischen Präparate den Farbstoffgehalt der einzelnen Zellen. So kann z. B. bei Polycythämie das Blut sehr dunkel aussehen und 100% Hgl. enthalten und doch sind im mikroskopischen Präparate die Zellen auffällig blaß und relativ hämoglobinarm. Die Erklärung gibt uns dann die Erythrocytenzählung, die eine abnorm hohe Zahl konstatiert, so daß also nur die enorme Menge der R. trotz ihrem relativen Hämoglobinmangel den Bluttropfen dunkel erscheinen ließ.

Dies führt uns zur Besprechung des Färbeindex. Man versteht darunter den durchschnittlichen Hämoglobinwert des einzelnen R. und bezeichnet den F.-I. = 1,0 oder normal, wenn auf 5 Millionen R. beim Manne 100% Hgl. gefunden wird. Physiologisch zeigen die einzelnen R. in ihrer Färbekraft, wenige Exemplare abgerechnet, keine auffälligen Schwankungen in ihrer Farbennuance. Der F.-I. ist pathologisch z. B. 0,5, wenn bei 5,0 Millionen R. nur 50% Hgl. vorhanden ist. Dies ist im mikroskopischen Bilde sofort erkennbar aus der auffälligen Blässe der meisten R.

Die Berechnung des F.-I. hat eine ganz hervorragende Wichtigkeit bei der Beurteilung der Anämien.

Der Untergang der roten Blutkörperchen gehört zu den noch nicht genügend geklärten Kapiteln der Physiologie. Auch über die Lebensdauer der R. haben wir keine irgendwie sicheren Anhaltspunkte. Feststehend ist, daß in den blutbildenden Organen, vor allem in der Milz und im Knochenmark, mitunter auch in den Lymphdrüsen (Blutlymphdrüsen) die Entfernung der unbrauchbar gewordenen Blutelemente erfolgt. Sie werden hier von großen endothelialen Elementen (Makrophagen) phagocytotisch aufgenommen und intrazellulär unter eigenartigen Übergangsbildern aufgelöst. Ein Teil des auf diese Weise frei gewordenen Hämoglobins wird in eisenhaltiges Pigment verwandelt, ein anderer, offenbar größerer Teil gelangt in die Leber, wird dort weiter abgebaut und schließlich als Gallenfarbstoff ausgeschieden; daher die engen Beziehungen zwischen der Intensität des Erythrocytenzerfalles und der Größe der Gallenbildung, so daß bei starker R.-Zerstörung der hämohepatogene Ikterus infolge Pleiocholie auftritt. Ist die Leber nicht imstande, das Hämoglobin völlig zu bewältigen, so wird es von der Niere ausgeschieden: Hämoglobinurie.

Bei erhöhtem R.-Untergang kommt es zur Hämochromatose und Siderose der Organe im Gebiete der Pfortader. Durch die Methoden des Eisennachweises gelingt dann elegant der Nachweis des starken Blutzerfalles. Zweifellos verwertet der Organismus die physiologisch entstehenden wertvollen Eisendepots wieder zum Neuaufbau von R., und die pathologisch abnorm großen Eisenlager werden wohl gleichfalls wieder benützt. So kann man sich sehr wohl vorstellen, daß nur durch die abnorme Reichlichkeit des Eisens bei den perniziösen Anämien die intensive Bildung von funktionellen Riesenblutkörperchen, den Megalocyten, überhaupt möglich ist. Literatur über R.-Untergang siehe besonders Gabbi, Zieglers Beitr. 1893. Bd. 14.

Physiologische Schwankungen des Erythrocyten- und Hämoglobingehaltes sind keineswegs selten. So haben wir bereits die Differenz zwischen den beiden Geschlechtern erwähnt. Beim Neugebornen sind abnorm hohe Werte konstatiert worden, die allmählich zurückgehen. Kleine Kinder haben durchschnittlich niedrigere Zahlenwerte als Kinder vom 10. Lebensjahre an. Dies scheint von allen Untersuchern konstatiert worden zu sein; doch weichen die Zahlenangaben der verschiedenen Autoren (z. B. Karnizki, Perlin) erheblich voneinander ab, wie denn überhaupt eine Übereinstimmung der Untersuchungen auf dem Gebiet der physiologischen Schwankungen nur bis zu einem gewissen Grade erreicht ist. Bei alten Leuten soll gleichfalls ein etwas niedrigerer Wert zu konstatieren sein (Parisot et Scandelise, Sörensen); doch ist auch das nicht unbestritten.

Nach der Menstruation trifft man leichte Verminderung. In der Gravidität sind allgemein geltende Gesetze der Schwankungen bisher nicht sicher festgestellt.

Die Polaranämie ist durch die NANSENsche Expedition widerlegt, die Tropenanämie offenbar in vielen Fällen nur eine scheinbare. Durch Hunger und Durst entsteht jedenfalls im Anfang eine Eindickung des Blutes und damit eine Erhöhung der Zahlenwerte. Überhaupt beherrschen vasomotorische Verhältnisse schon physiologisch in erheblichem Grade die Erythrocyten und Hgl.-Werte, wie das ja ohne weiteres sehr leicht zu begreifen ist. Die Erhöhung der R.-Zahlen mit steigender Meereshöhe wird wie viele der hier vorliegenden Fragen noch spezieller behandelt werden.

Die Bildung der R. im postfötalen Leben

erfolgt normalerweise ausschließlich im roten Knochenmark (NEUMANN 1868). Hier findet man, wie in einer Werkstätte, fertige und unfertige Elemente in größter Zahl nebeneinander. Die kernhaltigen roten Blutkörperchen, aus denen durch Kernverlust die gewöhnlichen R. der Zirkulation hervorgehen, zeigen sich zumeist als Zellen von der durchschnittlichen Größe von 6—9 μ, gar nicht selten sind aber auch etwas größere Formen bis zu ca. 12 μ. Diese Zellen werden wegen ihrer der Norm ungefähr entsprechenden Größe als Normoblasten bezeichnet. Ihr Hämoglobingehalt ist in der Regel ein sehr guter; ausnahmsweise sind auch weniger stark farbstoffhaltige Exemplare. Die Größe des Kernes variiert nicht unerheblich, ebenso die Gestalt. Am häufigsten trifft man runde Kerne mit sehr deutlicher Chromatinstruktur, die dann die sog. Radspeichenform (PAPPENHEIM) aufweist. Andere Zellen haben ein mehr homogenes Chromatin, so daß man nur noch eine Andeutung der Radfigur wahrnimmt. Es sind ältere Elemente, Übergangsformen zu kernhaltigen R. mit völlig homogenem, kleinem, pyknotischem Kern, der basische Farbstoffe intensiv an sich reißt. Nicht selten sind Zertrümmerungen dieses alten Kerns, Karyorrhexis, so daß man eine ganze Anzahl sehr ungleicher, stets pyknotischer Kernbröckel sieht. Ab und zu findet man Zellen mit zwei wohlstrukturierten Kernen und ebenso auch Mitosen.

Das Protoplasma der großen Mehrzahl der Erythroblasten zeigt nicht die gewöhnliche Orthochromasie, sondern die Eigenschaft, auch basische Farbstoffe aufzunehmen. Diese Polychromasie ist sehr verschieden hochgradig; die wegen ihrer deutlichen Kernstruktur zweifellos jüngeren Zellen färben sich oft mit Methylenblau fast rein blau, während die älteren pyknotischen Erythroblasten keine oder nur noch geringe Polychromasie dar-

bieten. Auch die im Knochenmark reichlich vorhandenen kernlosen R. sind meist polychromatisch, ein Zeichen ihrer Jugend.

Im Knochenmark trifft man ferner eine andere Kategorie von Erythroblasten mit gewöhnlich erheblich größerem Protoplasma, zumeist großem und mit Kernfarbstoffen weit weniger intensiv färbbarem Chromatinnetz, das viel zarter und mehr schleifenartig angeordnet ist, so daß keine Radfigur zustande kommt. Es sind das die EHRLICHschen **Megaloblasten.** Taf. I, Fig. 2.

Seit den Untersuchungen EHRLICHS, die dem Auftreten dieser Zellen eine ganz besonders ominöse Bedeutung zugeschrieben und sie als Rückkehr zu embryonalen Verhältnissen erklärt hatten, haben zahlreiche Forscher sich mit den Megaloblasten beschäftigt, und ganz speziell harrt die Frage der Entscheidung, ob es sich hier um einen prinzipiell verschiedenen Zelltypus handelt. Alle Autoren, die embryologische Studien angestellt haben (EHRLICH, HAYEM, ENGEL, PAPPENHEIM, NAEGELI usw.), sind darüber vollkommen einig, daß der megaloblastische Typus der ontogenetisch ältere ist und erst allmählich durch den normoblastischen abgelöst wird. Auch phylogenetisch (besonders PAPPENHEIM, Virch. Arch., Bd. 145) ist das Vorkommen der Megaloblasten als die ältere Art der Zellbildung nachgewiesen, wie denn auch bei erwachsenen Tieren im Knochenmark und Blut viel leichter und unter wenig schweren pathologischen Verhältnissen diese Zellen beobachtet werden (eig. Unters.). Als daher EHRLICH das Wiederauftreten der megaloblastischen Blutbildung entdeckte, war er vollkommen berechtigt, von einer Rückkehr der Hämopoëse in embryonale Wege zu sprechen. An dieser Deutung ist nur insofern eine kleine Korrektur vorzunehmen, als wir heute die Megaloblasten auch als normalen, aber sehr seltenen Bestandteil des Knochenmarkes betrachten müssen (GRAWITZ, WINHOLD [J. D. Leipzig 1901], ENGEL, Verein f. inn. Med. Berlin 1906, BUNTING [Univ. of Penna. Med. Bull. 1903, Bd. 16], PAPPENHEIM [Virch. Archiv, Bd. 145 und Fol. haem.]), der auch bei den verschiedensten Krankheiten außer perniziöser Anämie (SCHUR und LOEWY, Zeitschrift f. klin. Med., Bd. 40, WOLOWNIK, Zeitschrift f. klin. Med., Bd. 56, eigene Untersuchungen), wenn auch nicht konstant entdeckt werden kann. Die Zahl dieser Megaloblasten ist aber, von perniziöser Anämie abgesehen, immer eine derart geringe, daß von Anklang an embryonale Verhältnisse nicht wohl die Rede sein kann.

Gegen die prinzipielle Trennung könnten auch die von allen Beobachtern (z. B. ASKANAZY, SCHAUMANN, PAPPENHEIM, TÜRK, GRAWITZ, NAEGELI) erwähnten und gewöhnlich nicht seltenen Zwischenformen zwischen Normo- und Megaloblasten herangezogen werden, die man mit gleichviel Berechtigung der einen oder der anderen Zellart zuzählen mag; aber es ist die Meinung vorherrschend, daß man es hier mit einer differenzierenden Reihe

zu tun hat, deren Endtypen freilich biologisch und morphologisch verschiedene Elemente darstellen, deren Zwischenformen aber nicht ausgestorben sind (Ansicht von PAPPENHEIM, TÜRK, NAEGELI). Es entwickeln sich durch mitotische Differenzierung embryonal die Megaloblasten zu Normoblasten unter Innehaltung mehrerer Zwischenformen und bei pathologischen Verhältnissen muß, wie auch bei anderen Zellen, eine Rückdifferenzierung angenommen werden.

Unhaltbar erscheint heute die Trennung der beiden Typen nach dem Schicksal des Kernes, worauf ich später zurückkomme. Die Ansicht, der Unterschied komme im wesentlichen nur davon her, daß die Megaloblasten durch Plasmaaufnahme gequollen seien (MYA, Lo sperimentale 1882, GRAWITZ 1906), ist schon durch die feinere Zellmorphologie, von anderen Gründen abgesehen, derart unwahrscheinlich, daß eine solche Auffassung einer wissenschaftlichen Erörterung nicht wert ist.

Manche Autoren (PAPPENHEIM, E. BLOCH, Zieglers Beitr., Bd. 34, TÜRK) wollen die prinzipielle Verschiedenheit dadurch erklären, daß die Normoblasten aus kleinen, die Megaloblasten aus großen Lymphocyten resp. Lymphoidzellen abzuleiten seien, welche Auffassung ich (vgl. später S. 73ff) indessen ablehne.

Wenn schließlich auch zugegeben werden muß, daß die ursprüngliche EHRLICHsche Auffassung der Megaloblasten durch zahlreiche weitere Untersuchungen nicht unerhebliche Modifikationen erfahren hat, so pflichtet dennoch die weitaus größere Zahl der Autoren, ja selbst diejenigen, die einzelne Sätze der EHRLICHschen Beweisführung umgestoßen haben, mit aller Entschiedenheit der Ansicht bei, es seien die Megaloblasten eine biologisch verschiedene Art der Erythrocyten, ontogenetisch und phylogenetisch alte Zellformen, deren pathologisches Wiederauftreten in größerer Zahl nicht auf jeden beliebigen Reiz, sondern nur, wie dies EHRLICH schon früher ausgesprochen hat, auf „spezifische Intoxikation“ zurückzuführen sei. Dies ist die Auffassung von BÉSANÇON et LABBÉ, E. BLOCH, CABOT, ENGEL, HAYEM, HOWELL (Journal of Morph. 1890, Vol. IV), NAEGELI, PAPPENHEIM, SCHUR und LOEWY, TÜRK, so daß die Anschauung von GRAWITZ[1], es liege kein besonderer biologischer Typus vor, sehr isoliert erscheint.

Die **Entkernung der Erythroblasten** erfolgt nach KOELLIKER und NEUMANN auf dem Wege intrazellulärer chemischer Auflösung (Karyolysis), nach RINDFLEISCH dagegen durch Kernausstoßung. EHRLICH schloß sich dieser letzteren Ansicht an und ließ nur für die Megaloblasten die karyolytische Entkernung gelten. Dieser verschiedene Modus des Kern-

[1] Lediglich Quellung jugendlicher Zellen, eine nach klinischen Ergebnissen unmöglich richtige Auffassung, die eben durch GEORGOPULOS, Zeitschr. f. kl. M. 1906. Bd. 58 entscheidend widerlegt ist.

verlustes bei den beiden Zellarten ist jedoch später von keinem Autor mehr festgehalten worden und muß als irrig aufgegeben werden.

Rindfleisch sah den Kernaustritt bei direkter Beobachtung des Blutes, und man kann sich in der Tat leicht an überlebend gehaltenen Blutzellen vom Austreten des Kernes überzeugen. Diese sinnlichen Wahrnehmungen beweisen aber, wie ganz allgemein alle derartigen nekrobiotischen Phänomene, für vitale Verhältnisse gar nichts. Es ist die Veränderung der Isotonie oder die Verwendung nicht isotonischer Konservierungsflüssigkeit die Ursache des Kernaustrittes. Andererseits trifft man mit großer Deutlichkeit im Knochenmark und auch unter pathologischen Verhältnissen im Blute alle die zahlreichen Stadien der Kernpyknose und Karyolyse der einzelnen Kernbröckel, und durch die Arbeit von Israel und Pappenheim (Virch. Arch., Bd. 143) ist wenigstens für Säugetierembryonen die intrazelluläre Kernauflösung als der einzige vorkommende Modus nachgewiesen, ebenso durch Heinz (Virch. Arch., Bd. 168) bei Kaninchenembryonen. Auch bei der Untersuchung des Knochenmarkes bei den verschiedensten Krankheiten und bei zahllosen Untersuchungen embryonaler Objekte kann ich keine andere Art der Entkernung als durch Karyolyse mit Sicherheit nachweisen, ebenso Bettmann (Zieglers Beitr., Bd. 23) bei der experimentellen Arsenanämie bei Tieren. Andere Autoren, so E. Bloch (Zeitschrift f. klin. Med., 1901, Bd. 43, hier eingehend die Literatur in dieser Frage!) halten beide Arten des Kernverlustes für möglich, desgleichen Van der Stricht (Arch. de Biologie, Bd. 11, 1891) für Säugetierembryonen, wenigstens für die embryonale Leber.

Es läßt sich sehr wohl denken, daß durch Isotonieveränderungen infolge von Krankheiten auch beim erwachsenen Menschen Kernausstoßung erfolgen kann, und in diesem Sinne geben denn auch die meisten Autoren (so auch Pappenheim, Türk) diese Art der Entkernung wenigstens als pathologische Erscheinung zu. Beweise für die Richtigkeit dieser, selbst nur ganz beschränkt angenommenen Möglichkeit sind gleichwohl schwer zu erbringen, und man sieht freie Kerne sehr viel häufiger in zu stark gequetschten, als in sorgfältig ausgestrichenen Blutpräparaten; ja selbst wenn sie in den letzteren beobachtet werden konnten, habe ich sie in der Kammerzählung oft doch vermißt. Man muß deshalb beim Auftreten freier Kerne in erster Linie an artefizielle Entstehung denken.

Wir können somit die Frage nach dem Kernschwund der Erythroblasten heute so beantworten, daß höchst wahrscheinlich die intrazelluläre Karyolyse der einzig physiologische Vorgang ist und bloß pathologisch die Kernausstoßung in Frage kommt. Selbst in letzterem Falle könnten Artefakte vorliegen.

Argumente, die heute bei diesen Problemen kaum mehr verwendet werden dürfen, sind die Entstehung der Delle infolge des Kernaustrittes

gegen, und die Existenz der Nukleoide (heute unsicher, siehe S. 64) zugunsten der Kernauflösung.

Ganz unmöglich und unannehmbar ist die von einzelnen Forschern immer noch vertretene Ansicht, daß die ausgestoßenen Kerne wieder Hämoglobin bilden und sich wieder zu neuen vollwertigen Zellen entwickeln. Das ist eine geradezu mystische Vorstellung, ohne jede biologische Analogie, zumal ja die ausgestoßenen Kerne pyknotisch und im vollen Untergang begriffen sind.

Die embryonale Blutbildung.

Wie zuerst Koelliker gezeigt hat und seither allgemein angenommen wird, sind die ersten zirkulierenden Blutzellen kernhaltige, hämoglobinfreie Elemente, sog. „Bildungszellen". Sie entstehen dadurch, daß aus den primitiven Zellen der Gefäßanlage (Cellules vasoanginaires Gilbert) die peripheren Zellen zu Endothelien, die zentralen zu Blutkörperchen werden (Koelliker, Gilbert, Rénaut, Van der Stricht). Endothelien und Blutkörperchen stehen also zueinander im Verhältnis von Schwester zu Schwester, nicht im Verhältnis von Mutter zu Tochter, und das erklärt uns auch, weshalb ein endothelialer Ursprung der Erythroblasten bisher nie mit Sicherheit nachzuweisen ist. Später erscheinen hämoglobinhaltige Zellen, die zunächst alle kernhaltig sind und nach allgemein unbestrittener Annahme aus den „Bildungszellen" durch Hämoglobinaufnahme hervorgehen. Diese ersten Erythroblasten trifft man in den Kapillaren und den Blutsinus des Embryo, und sehr bald sind in der Blutbahn nur noch kernhaltige R. vorhanden und werden „Bildungszellen" und Leukocyten vollständig vermißt. Diese letzteren treten nach Angabe aller Autoren erst sehr erheblich später auf als die roten Blutkörperchen; so zeigten das Koelliker und Helber für das Hühnchen und Kaninchen, Engel für das Schwein, Jost für das Rind, Schtschukin für Hund und Kaninchen, Jolly und Acuna für Meerschweinchen, Ratte und Maus, Howell für die Katze, Engel für den Menschen. Damit sind folgende prinzipielle Tatsachen festgestellt:

1. Die „Bildungszellen" haben mit den Leukocyten nichts zu tun. Es wäre ja völlig unverständlich, warum später innerhalb der Gefäße nur Erythroblasten und weder „Bildungszellen" noch Leukocyten vorkommen.

2. Die erste embryonale Erythropoëse ist nicht aus den Endothelien der Kapillaren, sondern aus den Zellen der primitiven Gefäßanlagen abzuleiten, so daß Erythroblasten und Endothelien Geschwister sind.

3. Die embryonale Erythropoëse ist zeitlich, und deshalb offenbar auch genetisch, von der Leukopoëse verschieden und geht ihr erheblich voraus.

4. Die Ableitung der roten Blutkörperchen aus Leukocyten ist für die früheste Embryonalzeit unmöglich und wird damit überhaupt äußerst unwahrscheinlich.

In der ersten Embryonalzeit erfolgt die Erythropoëse ganz allgemein in jungen Kapillaren und Blutsinus, später wird sie auf die Kapillaren bestimmter Organe, der blutbildenden Organe, beschränkt. Zunächst begegnet uns eine mächtige Blutbildung in den Kapillaren der Leber. Beim menschlichen Embryo von 2½ cm Fötuslänge ist in der Leber die Erythropoëse in enormer Weise tätig, also zu einer Zeit, zu der weder Milz, noch Lymphdrüsen, noch Knochenmark angelegt sind. Die Erythroblasten sind zumeist Megaloblasten, sitzen am Rande oder in Ausbuchtungen der intraacinösen Kapillaren, niemals im Lebergewebe selbst oder außerhalb der Kapillarwände, auch fehlt jede Beziehung zwischen Endothelien und Blutzellen. Auf Ausstrichpräparaten erhält man die prachtvollsten Megaloblasten und die Zahl der kernhaltigen R. übertrifft diejenige der kernlosen. Kernzerfall, Phagocytose der offenbar endothelialen Makrophagen, Eisenpigmentbildung sind überall zu erkennen. — Die Leber behält weit über die Mitte der Embryonalzeit hinaus diese Fähigkeit im größten Umfange bei; später nimmt diese hämopötische Funktion langsam und offenbar individuell verschieden schnell ab, und zur Zeit der Geburt oder bald nachher ist die Erythropoëse der Leber, normale Verhältnisse vorausgesetzt, erloschen[1].

Beim Embryo von 9 cm Länge erkennt man die Anlage der Milz als kleinstes rotes Pünktchen. Bei 15 cm zeigen sich kleine erythropoëtische Herde in den erweiterten Kapillaren der Pulpa: die Milz wird Blutbildungsorgan. Bei 24 cm ist die Funktion eine recht intensive, aber schon bei 27 cm ist sie in deutlicher Abnahme begriffen, bei 30 cm nicht mehr erheblich und verliert sich dann sehr langsam.

In neuester Zeit nehmen verschiedene Autoren eine Persistenz der kernhaltigen R. in der Milz an, z. B. v. Ebner (Lehrbuch d. Gewebelehre). Eine solche liegt wenigstens bei Tieren sicher vor (Williams Americ. Medicine 1903 f. d. Ochsen; Masslow, Archiv f. mikr. Anat. Bd. 51 für das Rind; Neumann, Arch. d. Heilk. Bd. 15 f. d. Schwein; Naegeli f. d. Kaninchen).

Neben der mächtigen Erythropoëse, die zu gleicher Zeit in der Leber stattfindet, ist die Rolle der Milz immer nur eine unbedeutende. Man

[1] Die embryonalen R. sind, wie dies Engel in zahlreichen Arbeiten für Säugetiere bewiesen hat, auch beim Menschen zunächst sehr häufig abnorm große Megaloblasten; doch kommen schon sehr frühzeitig und reichlich auch Normoblasten und alle Zwischenstufen vor. Die Polychromasie der meisten Zellen ist anfänglich ganz bedeutend, wird in späteren Embryonalzeiten geringer hochgradig. Basophile Granulation ist von Engel bei Mäuseembryonen, von mir bei menschlichen Embryonen in Leber und Knochenmark, freilich nur sehr selten, angetroffen worden.

kann daher die frühere Ansicht, es gehe die Blutbildung von der Leber auf die Milz über, ganz und gar nicht mehr aufrecht halten.

Blutuntergang und Pigmentbildung in Makrophagen gehen in ihrer Intensität der Stärke der Erythropoëse in der Milz stets parallel, ebenso die Zahl der Riesenzellen.

Im dritten Embryonalmonat beginnt die Anlage des Knochenmarkes. Eine Periostknospe mit zahlreichen Gefäßen (siehe Stöhr, Histologie) dringt in den Knochen ein. Das neugebildete Mark zeigt Erythropoëse innerhalb von Bluträumen, die von Endothel ausgekleidet sind. Indessen ist die R.-Bildung erst in der zweiten Hälfte der Embryonalzeit erheblicher, wird später immer mächtiger und bleibt im postfötalen Leben einzig hier im Knochenmark erhalten.

Erythropoëse der Thymus und der Lymphdrüsen des Embryos habe ich trotz vielfacher Untersuchungen nicht gesehen. Es ist wahrscheinlich, daß bei der ersten Anlage dieser Organe die embryonalen Kapillaren auch kurze Zeit erythropoëtisch tätig sind. Allein dann handelt es um die primäre R.-Genese in den Kapillaren des ganzen Organismus, nicht um eine Parenchymfunktion der Thymus und der Lymphdrüsen. Jedenfalls verschwindet also diese Funktion sehr rasch wieder und spielt keine nennenswerte Rolle, außer wohl unter pathologisch embryonalen Verhältnissen, unter denen die Erythropoëse persistiert, ja abnorm stark werden kann.

Vergleichende Anatomie und Embryologie der R.-Bildung.

Die Erythropoëse verläuft embryonal und postfötal bei den Säugetieren prinzipiell gleich wie beim Menschen, dagegen bleibt sie post partum in Organen erhalten, die beim Menschen nur in gewissen Fötalzeiten vorübergehend R. gebildet haben. Außer dem Amphioxus besitzen alle Wirbeltiere hämoglobinhaltige Blutkörperchen, noch tiefer stehende Tiere haben zwar zum Teil auch Hämoglobin, dann aber im Plasma gelöst. Von den Wirbeltieren besitzen nur die Säuger kernfreie R., alle anderen dagegen Erythrocyten mit strukturiertem Kerne. Die Cyclostomen haben scheibenförmige R.; bei ihnen und den Ganoiden ist die Niere erythropoëtisch, Knochenmark, Milz und Lymphdrüsen fehlen. Den Cyclostomen fehlt auch die Thymus. Die Fische besitzen elliptische R., bei ihnen ist Milz und Niere erythropoëtisch, Lymphdrüsen fehlen. Bei den Urodelen ist die Milz Blutbildungsorgan. Die Batrachier haben sehr große ovale Erythrocyten. Sie haben das Knochenmark als Quelle der Blutkörperchen, Lymphdrüsen fehlen. Bei Reptilien, Vögeln und Säugern bleibt das Knochenmark ausschließlich das blutbildende Organ, geringe Spuren in der Milz ausgenommen.

Ursprung der roten Blutkörperchen.

Fast alle Forscher leiten heute das Gefäßsystem und die roten Blutkörperchen, ferner auch die Leukocyten vom Mesenchym ab. Die Urmesenchymzelle läßt also Erythrocyten wie Leukocyten entstehen und viele Autoren glauben, daß selbst postembryonal ein Übergang von Lymphocyten zu roten Zellen möglich sei. Selbst Koelliker, der ja die embryonale Blutbildung entdeckt hat, hielt den Ursprung der R. aus Lymphkörperchen für sicher, und in den späteren Auflagen seines Lehrbuches war für ihn die embryonale Leber nur der Ort, wo die aus der Milz stammenden Leukocyten in Erythroblasten umgewandelt wurden. Zweifellos beherrschte ihn dieser Gedanke der Abstammung aus Lymphkörperchen deshalb so stark, weil das postfötale Organ der R.-Bildung damals noch nicht bekannt war und jene Zeit keinen anderen Modus der Erythropoëse beim Erwachsenen sich denken konnte als aus Lymphzellen. So mußte die Analogie auch für embryonale Verhältnisse durchgeführt werden. Die Koellikersche Erklärung der Genese ist aber für die Embryonalzeit unhaltbar, seitdem ich beim Embryo von 2,7 cm. eine mächtige Erythropoëse und Leukopoëse der embryonalen Leber vor jeder Spur einer Milzanlage bewiesen habe, und für die postfötale Zeit ist sie mit der Entdeckung des Knochenmarkes als dem Orte der dauernden Erythropoëse auch hinfällig geworden. So traten denn auch bald Neumann und Bizzozero mit aller Entschiedenheit gegen jede Ableitung der R. aus Leukocyten auf und verwiesen auf das massenhafte Vorkommen der Erythroblastenmitosen, die vollständig für jede Vermehrung ausreichen. Für jede andere Zellspezies hätte denn auch dieser Beweis genügt, nicht so für Blutzellen, wo manche Autoren der „Einfachheit" halber glauben, daß alle möglichen Übergänge vorkommen, und doch dringt ja heute die Lehre von der Spezifität der Zellen überall siegreich vor. Leider sind heute wieder zweifellos diejenigen Autoren in der Mehrzahl, die, wenn auch vielleicht mehr für pathologische Verhältnisse, den Übergang der Lymphocyten in R. annehmen. Mit den Stützen dieser Theorie ist es schlecht bestellt; sie beruhen fast nur im angeblichen Vorkommen von Übergangsformen, so wenigstens argumentieren Osler (früher! später nicht mehr), Rubinstein, Schur und Loewy, Howell.

Gegenüber solchen Bildern als Beweisstücken sind wir aber heute recht skeptisch geworden, und nichts beweist die Willkür einer derartigen Erklärung besser, als die Tatsache, daß aus dem gleichen Grunde der Existenz von Übergangsbildern Mosso (Virch. Arch., Bd. 109) und Engel (Virch. Arch., Bd. 135) sogar umgekehrt aus den kernhaltigen Erythrocyten die Lymphocyten ableiten, eine natürlich völlig unmögliche Annahme.

Heute sind wir, wenigstens mit verschwindenden Ausnahmen (Grawitz), so weit, den Blutlymphocyten als eine reife, in ihrer Entwicklung

völlig abgeschlossene und zu progressiven Metamorphosen unfähige Zelle anzusehen; daher muß jetzt der (bei den Färbungen) ungranulierte Leukocyt des Knochenmarkes, als Lymphocyt angesprochen, für den Übergang der weißen zu roten Blutzellen dienen. So soll dann die Jugendpolychromasie der Erythroblasten nach PAPPENHEIM vom basophilen Protoplasmanetz dieses Lymphocyten herstammen, eine unwahrscheinliche Annahme: denn diese Polychromasie existiert schon, bevor irgend welche Leukocyten embryonal vorhanden sind, und wenn man etwa mit PAPPENHEIM nur die bei pathologischer Neubildung entstandenen R. auf solche Lymphocyten zurückführen wollte, so würden zwei morphologisch verschiedene Erythroblasten existieren, was doch gewiß niemand zu behaupten wagt. Jedenfalls ist also die vorliegende Beweisführung gänzlich verfehlt.

Der Hauptgrund, die Erythrocyten prinzipiell von den Leukocyten zu trennen, ist die vielfach konstatierte und allgemein akzeptierte Tatsache, daß während sehr langer Embryonalzeit nur rote Blutzellen und keine weißen existieren. Deshalb ist auch ZIEGLER vor vielen Jahren schon für die prinzipielle Trennung eingetreten. Als ein weiteres ebenso wichtiges Argument spreche ich die intrakapilläre Genese und Vermehrung der Erythrocyten im Gegensatz zum extravaskulären Ursprung der Leukocyten an. Gegenüber so fundamentalen embryologischen Tatsachen scheint es mir ein Abweichen von einem allgemeinen Prinzip zu sein, wenn man ohne jeden Zwang nun auch noch eine und dazu noch absolut unbewiesene Lymphocytenabstammung der R. annehmen soll. Die Reihe der Gegengründe ist aber leicht zu vermehren. Bei Tauben (ebenso nach HEINZ beim Huhn, intrakapillär allein auch beim Karpfen und der Eidechse) vollzieht sich die Erythropoëse des Knochenmarkes getrennt von der Leukopoëse und ausschließlich intrakapillär (BIZZOZERO, DENYS, VAN DER STRICHT), so daß die italienischen Autoren stets absolute Gegner einer zweiten heteroplastischen Genese der R. gewesen sind. ASKANAZY fand auch beim Menschen bei Osteosklerose die letzten Versuche der Blutbildung nur noch innerhalb der Gefäße. Im ultravioletten Lichte (GRAWITZ) erscheinen alle R. völlig homogen, aber die (bei Triazid usw.) ungranulierten Knochenmarkszellen deutlich granulär. Diese letzteren haben bei Pyronin-Methylgrünfärbung deutliche Nukleolen, die bei gar keiner Art der roten Zellen jemals gefunden werden können. Auch gegenüber den Röntgenstrahlen verhalten sich die R. ganz anders als weiße Blutkörperchen.

Alle diese Momente lassen wohl die ursprüngliche Auffassung von NEUMANN und BIZZOZERO als zu Recht bestehend erscheinen, daß rote Blutkörperchen stets nur aus ihresgleichen durch Mitose hervorgehen, eine Ansicht, der sich außerdem FLEMMING, ZIEGLER, VAN DER STRICHT, TROJE, GULLAND (nach OPPEL), TRAMBUSTI, MOTTA, ACSOLI, H. FR. MÜLLER, DENYS, ALBRECHT, OSLER (später), HEINZ, MILCHNER, MOSSE und SCHRIDDE

angeschlossen haben. Freilich geben einzelne dieser Autoren hämoglobinfreie Vorstufen, die aber doch zum erythropoëtischen System gehören, ausdrücklich zu.

Die von LÖWIT durchgeführte Trennung der Leukoblasten und Erythroblasten ist nicht richtig fundiert und allgemein abgelehnt worden.

Eine gewisse Schwierigkeit für die Erklärung bieten jene Befunde, bei denen in verkalkten Kehlkopfknorpeln, in der Falx cerebri usw. eigentliches Knochenmark entdeckt worden ist. Da hat man vielfach an Entstehung dieser Hämatoblasten aus Blutlymphocyten gedacht, und so hat denn auch NEUMANN (Virchows Arch., Bd. 119) in bedauerlicher Inkonsequenz seines prinzipiellen Standpunktes für diese Fälle eine Ausnahme des Gesetzes zugegeben. Hierzu muß ich bemerken, daß eine Ableitung dieser späten Knochenkerne aus Blutlymphocyten aus bereits obenerwähnten Gründen undenkbar ist. Es bleibt beim heutigen Stand unseres Wissens nur die, übrigens schon von NEUMANN angedeutete Wahrscheinlichkeitsannahme, daß bei der Entstehung dieses Knochenmarkes die eindringende Periostknospe mit ihren jungen und quasi embryonalen Gefäßen ebenso wie bei der embryonalen Anlage des Knochenmarkes imstande ist, ein eigentliches Knochenmark zu bilden.

ABWEICHENDE ANSICHTEN ÜBER ERYTHROPOESE.

Von NEUMANN (1881) ist der Ursprung der Erythroblasten auf eine intrazelluläre Entstehung innerhalb der Leberkapillarendothelien beim Embryo zurückgeführt worden. Eigene Untersuchungen haben mir gezeigt, daß hier mit Bestimmtheit eine Verwechslung mit den nicht seltenen Erscheinungen der Phagocytose dieser Endothelien vorliegt. Man kann oft mehrere R., ja sogar anscheinend ganz junge Exemplare mit deutlicher Radfigur des Kernes innerhalb der Makrophagen treffen. Häufig sind alle Übergänge zur intrazellulären Auflösung (FLEMMINGS Tingible Körper).

HAYEM (Du Sang, Paris 1889) leitet die R. von den Blutplättchen ab, denen er den Namen Hämatoblasten beilegt. Obwohl die Zurückweisung dieser Ansicht eine nahezu allgemeine gewesen ist, so beharrt er (Leçons sur les maladies du sang, Paris 1900) bei seiner Auffassung auf Grund von Übergangsformen und klinischen Parallelen in der Vermehrung der Hämatoblasten bei Erythrocytenzunahme. Natürlich ist auch heute die Theorie absolut unannehmbar, und es ist mir stets ein Rätsel gewesen, wie gerade ein so verdienter und ausgezeichneter Kenner des Blutes zu einer derartigen Ansicht gelangen konnte.

Die FOÀsche Ansicht, daß R. aus den Megakaryocyten der blutbildenden Organe entstehen, hat der Autor selbst aufgegeben: FOÀ und CARBONE, Zieglers Beitr., Bd. V.

Die SAXERsche Ableitung aus primären Wanderzellen ist schon deshalb unhaltbar, weil Erythroblasten lange vor Wanderzellen existieren.

Französische Autoren leiten nach RANVIER die embryonalen roten Blutkörperchen von besonderen Zellen ab, aus den „cellules vasoformatives“. Sie hätten dann also eine extrakapilläre, und zwar eine intrazelluläre Genese (so RANVIER, MINOT, SCHÄFER, NIKOLAIDES usw.). Schon 1881 erklärte NEUMANN so gedeutete histologische Bilder für Phagocyten mit roten Blutkörperchen und in neuerer Zeit gewinnt diese Auffassung immer mehr Anerkennung, z. B. pflichtet auch ASKANAZY (1904) NEUMANN bei. SCHWARZ (1905) deutet die RANVIERschen Bilder als atrophische Gefäße. Meines Erachtens kann heute gar kein Zweifel darüber bestehen, daß die RANVIERsche Erklärung der Entstehung der embryonalen Erythrocyten vollständig aufgegeben werden muß.

Literatur über Embryologie der Erythrocyten.

ASKANAZY, Münch. med. W. 1904; Verhandlg. Gesellsch. deutsch. Nat. u. Ärzte. 76. Vers. — BÉSANÇON et LABBÉ, Traité d'hématologie. — BIZZOZERO u. TORRE, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1882; Virch. Arch. Bd. 95; Arct. p. le scienze med. Vol. IV. — BIZZOZERO, Virch. Arch. Bd. 95; Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1880. — DISSE, Ergebnisse Anat. u. Entw. gesch. Bd. 5. 1895 (Literatur!). — DOMINICI, C. R. soc. Biologie. 1899. — ENGEL, Deutsch. med. W. 1899; Münch. med. W. 1900; Kongreß f. inn. Med. 1898; C. R. 13. intern. Kongreß 1900; Verein f. inn. Med. Berlin 1898; Deutsch. med. W. 1899. V. B.; Virch. Arch. Bd. 153; Arch. f. mikr. Anat. 1893. 1894. 1895. 1899. Bd. 53 u. 54. — ERDMANN, Deutsch. Arch. 1902. Bd. 74. — FAHRNER, I.-D. Zürich 1845. — FOÀ, Arc. delle scienze mediche. 1882. Bd. V. — FOÀ u. SALVIOLI, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1880; Archive p. le scienze med. Vol. IV. — HAMMAR, Anatom. Anzeiger. 1905. Nr. 1. — HAYEM, Du Sang. Paris 1889. — HELBER, Deutsch. Arch. f. kl. Med. Bd. 82. 1904. — HEINZ, Zieglers Beiträge. Bd. 29. Virch. Arch. Bd. 168. — HOWELL, Journal of. Morph. 1890. — JANOSIK, Bibliogr. anat. Nancy T. 10. 1902. — ISRAEL u. PAPPENHEIM, Virch. Arch. Bd. 143. 1896. — JOST, Arch. f. mikr. Anat. Bd. 61. — KIMLA, Wiener med. W. 1905. — KOELLIKER, Zeitschrift f. rat. Med. 1846; Handbuch d. Gewebelehre (verschiedene Auflagen). — KUBORN, Anat. Anzeig. 1900. — LANG, Jenenser Zeitschrft. f. Naturw. 1903. Bd. 38. — LIFSCHITZ, I.-D. Zürich 1906 (embryonale Milz). — LÖWIT, Arch. f. mikr. Anat. 1891. Bd. 38 u. Sitzungsber. kais. Akad.; Studien zur Physiolog. u. Path. d. Blutes. Jena 1902. — LUZET, Thèse. Paris 1891; Arch. général. d. méd. 1891. — MELISSENOS, Anat. Anz. Bd. 15. 1899. — H. F. MÜLLER, Deutsch. Arch. f. kl. Med. Bd. 51 (Literatur!). — NAEGELI, Verhandlg. d. Kongr. f. inn. M. 1906. — NATTAN-LARIER, Thèse. Paris 1901. — NEUMANN, Arch. d. Heilkunde. 1874; Zeitschrift f. kl. Med. 1881. — OPPEL, Zieglers Zentralbl. Bd. 3. 1892 (Literatur!). — PAPPENHEIM, Virch. Arch. Bd. 145 u. 151; I.-D. Berlin 1895. — RETTERER, Soc. Biol. Vol. jub. 1899; C. R. soc. Biol. 1901. — SABRAZÈS et MURATET, C. R. soc. Biol. Tome 54. — SASSUCHIN, I.-D. Petersburg 1899. — SAXER, Anat. Anzeiger. 1895; Zieglers Zentralbl. 1896. — M. B. SCHMIDT. 1892. Zieglers Beitr. Bd. 11. — SPUHLER, Arch. f. mikr. Anat. Bd. 40. 1892. — VAN DER STRICHT, nach Bésançon et Labbé; Ann. de la soc. de méd. de. Gand 1892; Arch. de biol. 1892. T. 12; C. R. de la soc. de biol. 1896. T. 3. — WAIN, I.-D. Zürich 1906 (embryonale Leber).

II. Pathologische Verhältnisse.

Pathologische Verhältnisse bedingen enorme und klinisch wie diagnostisch höchst bedeutsame Abweichungen, die vor allem die Zahl der R., den Gehalt an Hämoglobin, den Färbeindex, die Form und die Tinktionsverhältnisse berühren. Diese Veränderungen können sowohl degenerative wie regenerative sein, ja zweifellos kann ganz dieselbe Erscheinung bei beiden Prozessen vorkommen. Nur eine lange und mit großer Kritik ausgeführte klinische Erfahrung und das Experiment, das ja zur Entscheidung biologischer Fragen in erster Linie berufen ist, vermögen hier eine Lösung durchzuführen.

Abnorme Werte der R. in der Raumeinheit.

Abnorm hohe Zahlen kommen zustande:

1. Durch Eindickung des Gesamtblutes, so bei ungenügender Wasserzufuhr (Durst, Hunger ohne reichliche Wasseraufnahme, starke Schweiße, Stenosen des Ösophagus (vgl. Carc. oesophagi gegenüber Carc. ventriculi).

2. Starke Flüssigkeitsverluste des Körpers (schwere Durchfälle, Cholera, Magensaftfluß, Tetanie, akutes angioneurotisches Ödem, Lungenödem usw. bedingen eine ungewöhnlich intensive Plasmaabgabe des Blutes an die Gewebe und daher eine Bluteindickung.

3. Auch durch bedeutende und länger dauernde Konstriktion der Vasomotoren sind sehr erhebliche Erhöhungen der R.-Zahl zu konstatieren.

4. Die chronische Dyspnoe jeden Ursprungs (besonders bei Insuffic. myocardii) führt zur R.-Zunahme in der Raumeinheit, wahrscheinlich infolge abnorm starker Verdunstung in den erweiterten Kapillaren der Lunge. Aus dem gleichen Grunde sind auch bei kongenitalen Herzfehlern beträchtliche Erhöhungen der R. sehr häufig.

5. Ferner zählt hierher die sehr bekannte Erhöhung der R. mit steigender Meereshöhe (Hochgebirge, Ballonfahrt), die, wie später gezeigt werden soll, nicht auf rapide Neubildung, sondern durch Plasmaabgabe des Blutes an die Gewebe bedingt ist.

6. Endlich ist in neuerer Zeit ein eigenartiger Symptomenkomplex, die Polyglobulie, mit ungewöhnlich hohen R.-Zahlen bekannt geworden, bei der wenigstens in einem Teil der Fälle eine abnorm intensive Neubildung, bei anderen Stauung, bei dritten abnorm verzögerter R.-Untergang (??) vorliegt.

Abnorm niedrige Werte der roten Blutzellen müssen entstehen:

1. Bei ungenügender Neubildung in den Blutbildungsstätten des Knochenmarks. Dies ist der Fall unter dem schädigenden Einfluß der Toxine aller Infektionskrankheiten und der malignen Tumoren, z. B. bei Carcinom oft Werte von 2 000 000, ja bis 1 000 000 und tiefer, bei ungenügender Ernährung und Blutzirkulation des Knochenmarks (Nekrosen), bei Tumoren des Knochenmarks, bei eigentlichen Blut- oder richtiger gesagt Knochenmarkskrankheiten wie die perniziöse Anämie, hier häufig bis 1 000 000 und 500 000, ja bis 139 000!

2. Bei abnorm starkem Zerfall der Erythrocyten in den Organen oder in der Gefäßbahn, ganz besonders unter dem Einfluß von eigentlichen Blutkörperchengiften (Kal. chloric. Pyrodin, Pyrogallol usw.). Man kann als sicher annehmen, daß alle das Knochenmark in seiner Funktion schädigenden Gifte und Toxine (Knochenmarksgifte) auch die Zellen der Zirkulation schädigen und diese besonders auch deshalb leicht zum Untergange führen, weil unter dem Einfluß des Giftes schon im Knochenmark nicht ganz vollwertige, leichter lädierbare, Elemente erzeugt worden sind.

3. Bei Verdünnung des Blutes der Zirkulation infolge von Vasomotorenlähmung (Übertritt von Gewebsplasma ins Blut wegen der Erweiterung der Blutbahn), so in den ersten Stadien der Herzmuskelinsuffizienz, bei den Vasomotorenlähmungen der Infektionskrankheiten, bei Medikamenten, die Gefäße entspannen (Chloralhydrat, Amylnitrit usw.).

4. Nach Blutverlusten, aber nicht sofort, sondern erst in denjenigen Stadien, in denen durch Plasmaaufnahme aus den Geweben (oder durch intravenöse und subkutane Injektionen, die Gesamtblutmenge wieder im Steigen begriffen ist (siehe später die posthäm. Anämie). So kann man nach sehr schweren Magenblutungen enorm niedrige Erythrocytenwerte konstatieren.

Die Zunahme des Hämoglobingehaltes über 100% ist stets an die parallele Vermehrung der Erythrocyten geknüpft und hat daher kein weiteres Interesse.

ABNAHME DES HÄMOGLOBINGEHALTES. Oligochromämie.

Die Abnahme der R. bedingt (fast) stets auch eine Erniedrigung des Hämoglobinwertes, da ja die Erythrocyten die Hämoglobinträger sind. So trifft man niedrige Hämoglobinzahlen bei allen Affektionen mit R.-Reduktion an, nach Überstehen von Infektionskrankheiten, bei Carcinomen (z. B. bis 20% und niedriger), bei perniziöser Anämie (oft bis 30%, 20% und tiefer), bei Blutgiften, nach Blutverlusten usw. Aber auch bei normaler oder fast normaler Zahl der R. in der Raumeinheit kann ein ganz beträchtliches Hämoglobindefizit vorhanden sein. Das reinste Beispiel hierfür ist die Chlorose, bei der oft neben völlig normalen R.-Werten nur

60%, 50%, 40% Hämoglobin wahrgenommen werden kann. Ganz identische Verhältnisse zeigen viele sog. sekundäre Anämien (s. diese II. Teil.), Ulcus ventriculi, Tuberkulose usw. — In solchen Fällen liegt stets eine Insuffizienz der Erythrocytenbildung in dem Sinne vor, daß rote Blutkörperchen mit von vornherein zu wenig Hämoglobin in die Zirkulation gelangen. Es handelt sich also dann um eine Anämie mit Veränderung des

Färbeindex.

Der Färbeindex, d. h. der durchschnittliche Hämoglobingehalt des einzelnen roten Blutkörperchens ist normal (= 1,0), wenn Erythrocytenzahl und Hämoglobingehalt in der Raumeinheit parallel gehen, wenn also z. B. auf 5 Mill. R. 100% Hgl. kommen oder auf 2 Mill. R. 40% Hgl. Es ist leicht ersichtlich, daß auch in diesem letzteren, pathologischen Falle der durchschnittliche Hämoglobingehalt des einzelnen R. der normale ist (2 : 5 = 40 : 100). Viel häufiger aber sinken bei den Anämien Erythrocytenzahl und Hämoglobin nicht gleichmäßig, sondern zumeist ist die Abnahme an Blutfarbstoff wesentlich stärker, z. B. bei Carcinoma ventriculi R. 3 500 000, Hgl. 40%. Hier sinken die R. auf $^{35}/_{50} = {}^{7}/_{10}$, das Hämoglobin aber auf $^{40}/_{100} = {}^{2}/_{5}$, mithin sehr viel tiefer. Die Berechnung des Färbeindex erfolgt jetzt nach der Formel

$$\text{F.-I.} = \frac{\text{gefund. Hgl.wert}}{\text{normal. Hgl.wert}} : \frac{\text{gefund. R.wert}}{\text{normal. R.wert}} \quad \text{also} \quad \frac{40}{100} : \frac{3\,500\,000}{5\,000\,000} = 0{,}57.$$

Dieser pathologisch niedrige Gehalt an Blutfarbstoff ist an gefärbten wie ungefärbten Präparaten[1] leicht zu erkennen. Wenn auch manche Erythrocyten guten Hämoglobinreichtum aufweisen, so sind doch viele abnorm blaß, lassen eine ungewöhnlich stark ausgeprägte Delle erkennen und verraten dadurch leicht ihre Minderwertigkeit.

Weit seltener ist die abnorme Erhöhung des F.-I., der öfter bei hochgradigen Anämien unter 1 000 000 R. gefunden wird, aber entgegen Türk auf bei Werten über 2 000 000 sehr wohl beobachtet werden kann. Beispiel: Perniziöse Anämie Hgl. 17%, R. 525 000, also F.-I. = 1,6.

Auch hier ist den Präparaten sowie auch der Kammerzählung sofort der ungewöhnlich starke Hämoglobinfarbenton bei den meisten Erythrocyten, sowie die wenig ausgebildete Delle zu entnehmen, und ganz gewöhnlich ist die Größe der meisten R. eine die Norm überschreitende.

Es muß besonders betont werden, daß der berechnete F.-I. vollständig unabhängig ist von allen Schwankungen der Gesamtblutmenge, von vasomotorischen Einflüssen, Quellungen der Erythrocyten und ähnlichen

[1] Niemals darf man an zu dünnen Ausstrichpräparaten, in denen die R. gequetscht sind und nirgends mehr eine Delle erkennen lassen, den F.-I. beurteilen. Man soll nur solche Stellen benützen, in denen alle Erythrocyten Dellen aufweisen.

Momenten, welche das Blut verdünnen oder eindicken. Es kann durch größere Plasmaaufnahme wohl der Hämoglobingehalt und die Erythrocytenmenge in der Raumeinheit sich ändern, nicht aber das Verhältnis zwischen Hgl. : R., solange wenigstens die Erythrocyten nicht Hämoglobin an das Blutplasma abgeben und damit hämolytische Prozesse auftreten. Da diese letzteren außer bei eigentlichen Blutgiften nur höchst selten vorkommen (paroxysmale Hämoglobinurie, siehe auch Malaria!), nicht aber bei perniziöser Anämie, und sich der klinischen Untersuchung gewöhnlich nicht verbergen, so darf fast immer der Satz von der Unabhängigkeit des F.-I. von peripher, in der Zirkulation, angreifenden Schädlichkeiten als zu Recht bestehend angenommen worden. Ich habe wohl nicht nötig, noch besonders hervorzuheben, daß auch eine Quellung der R. (stärkere Imbibition mit Plasma) nie den F.-I. ändern kann.

Der Färbeindex verrät uns also die Art und Weise der Blutbildung im Knochenmark, und deshalb ist seine Feststellung von so großem Werte. Er enthüllt sofort die drei möglichen Modalitäten der Hämoglobinausbildung der jungen Erythrocyten:

I. Typus: normaler Hämoglobingehalt des einzelnen R. F.-I. = 1,0.

II. Typus: abnorm niedriger Hämoglobingehalt. F.-I. = unter 1,0, hierher Chlorose, Carcinom-, Nephritis-, Ulcus-, Blutungsanämie.

III. Typus: abnorm erhöhter Hämoglobingehalt. F.-I. = 1,2 und höher, hierher perniziöse Anämien und gewisse Kinderanämien.

Wir werden später sehen, daß die verschiedenen Anämien sich am natürlichsten nach dem Typus der Blutbildung unterscheiden lassen, und daß also die Ermittlung des F.-I. eine ebenso große theoretische wie diagnostische Bedeutung hat. Die Widerlegung der Einwände von Grawitz gegen den Wert des F.-I. siehe perniziöse Anämie.

Grössen- und Gestaltveränderungen der Erythrocyten.

1. Anisocytose.

Im normalen Blute kommen erhebliche Größendifferenzen zwischen den einzelnen roten Blutkörperchen nicht vor, wohl aber ist das Auftreten einer Anisocytose (beträchtliche Größenunterschiede) bei Krankheiten häufig. Nach der Größe unterscheidet man Mikrocyten, Normocyten und Megalocyten. Bei allen sog. sekundären Anämien (Tumoren, Nephritis, Blutungen usw.) und bei der Chlorose ist die Tendenz zu Mikrocytenbildung unverkennbar, während die Megalocytose eine der wichtigsten Eigenarten der perniziösen Anämie darstellt und ihre physiologische Analogie in der Blutbildung des Embryo findet.

Mikrocyten entstehen durch Abschnürungsprozesse an den roten Blutkörperchen in der Zirkulation, häufiger wohl aber im Knochenmark als ab origine zu kleine und minderwertige Elemente[1]. Die Annahme, daß sie Jugendformen der R. darstellen, ist allgemein verlassen.

Bei den abnorm großen roten Zellen sind zwei Formen und zwei Entstehungsarten aufs schärfste auseinander zu halten. Durch Quellung (Plasmaimbibition) werden oft Erythrocyten etwas größer, und dadurch fällt der Hämoglobinfarbenton entsprechend blasser aus, natürlich ohne daß dadurch der Blutfarbstoffgehalt in der Raumeinheit absolut viel geändert hätte. Solche gequollene rote Blutkörperchen sind leicht zu erkennen und erreichen nie sehr beträchtliche Größen. Vorkommen: besonders bei Chlorose und sekundären Anämien.

Durchaus wesensverschieden sind die (eigentlichen) Megalocyten, die als abnorm große Elemente im Knochenmark[2] gebildet werden, in bezug auf Hämoglobingehalt wie auch in ihrem ganzen übrigen chemischen Aufbau beträchtlich die Normocyten überragen und morphologische wie funktionelle Riesen darstellen. Der starke Hämoglobinfarbenton und die geringe Deutlichkeit der Delle charakterisieren diese Zellen sofort als primär abnorm große Bildungen.

Echte, hämoglobinreiche Megalocyten sind die Blutkörperchen des Embryo; postfötal erscheinen sie in mehr oder minder großer Zahl bei perniziöser Anämie und bei einigen seltenen Kinderanämien, sonst nur sehr selten und vereinzelt (siehe Megaloblasten).

---

2. *Poikilocytose.*

Als Poikilocytose (Quincke) bezeichnet man jene häufige Erscheinung der abnormen äußeren Konfiguration der roten Zellen, jene Gestalten, die man mit Birnen, Keulen, Ambos usw. verglichen hat, und die oft stundenlang nach der Blutentnahme noch amöboide Bewegungen ausführen.

Vorkommen der Poikilocytose: fast bei allen schweren Anämien; bei Chlorose von 40% Hgl. abwärts gewöhnlich in stärkerem Grade; bei schweren Carcinom-, Nephritis-, Ulcus-Anämien; bei perniziöser Anämie meist hochgradig und oft noch auffällig stark selbst bei 60—70% Hgl., andererseits aber auch in den extremsten Stadien hier und da nur sehr unbedeutend. Physiologische, etwa embryonale Vorkommnisse

[1] Einige Angaben der Literatur über Mikrocythämie (Masius u. Vanlair, Bull. Acad. med. de Belgique 1871, Litten, Berl. kl. Woch. 1877, Lepine et Germont (Gaz. méd. de Paris 1877) beruhen auf Artefakten (siehe diese, S. 85).

[2] Siehe Georgopulos, Zeitschr. f. kl. Med. 1906, Bd. 58, der unter Senators Leitung die hier gegebene Auffassung bestätigt.

gibt es nicht. Sehr häufig ist die Kombination Poikilocytose und Anisocytose.

Entstehung. Seit EHRLICH erklärt man die Poikilocytose als Abschnürungsprozeß an den roten Blutkörperchen (daher auch der Name Schizocyten), erzeugt durch abnormes, nicht isotones Blutserum. Durch Erhitzung des Blutes ist Poikilocytose leicht hervorzurufen.

Die Schizocyten entstehen in der Peripherie, nicht im Knochenmark; doch dürfte die Isotoniestörung hauptsächlich dann diese Schädigung der Poikilocytose verursachen, wenn das Knochenmark abnorm wenig widerstandsfähige Elemente gebildet hat.

Die diagnostische Bedeutung der Poikilocytose ist gering. Niemals beweist sie, wie man das früher geglaubt hat, perniziöse Anämie. Im allgemeinen ist der Grad der Erscheinung parallel der Schwere der Anämie; doch gibt es Ausnahmen, und kann man Poikilocytose bei perniziöser Anämie selbst in den extremsten Stadien nahezu vermissen und andererseits aber auch bei recht hohem Hämoglobingehalt (70%) noch überraschend stark konstatieren.

---

3. *Kernhaltige rote Blutkörperchen. Erythroblasten.*

Unter pathologischen Verhältnissen treten auch kernhaltige rote Blutkörperchen aus hämopoëtischen Organen in die Blutbahn über. Zumeist handelt es sich um normal große rundliche Elemente: Normoblasten, viel seltener um abnorm große und dann vielfach um mehr länglich-ovale Gebilde: Megaloblasten. Das Protoplasma ist, wie im Knochenmark, dem jugendlichen Charakter entsprechend, recht häufig polychromatisch, besonders bei den Megaloblasten. Unter krankhaften Verhältnissen tritt auch die basophile Granulation neben oder ohne Polychromasie mit Vorliebe in den kernhaltigen Erythrocyten auf (manchmal sogar nur in Erythroblasten!). Sehr verschieden gestaltig sind die Kerne. Jugendliche Normoblasten zeigen eine prachtvolle Radstruktur (Radspeichenform: PAPPENHEIM), siehe Taf. I, Fig. 2, so daß man zwischen den Speichen hindurch die Färbung des Protoplasmas sieht. Ungeübte halten das, besonders bei Triacidfärbung, leicht für eine Granulation des Kernes. Mit dem Alter der Zelle verdichtet sich die Radstruktur mehr und mehr. Man erkennt nur noch einige wenige Lücken im Kerne, und allmählich tritt der Zustand völliger Verklumpung, Pyknose, ein, so daß der Kern vollkommen homogen aussieht und sich intensiv färbt.

Die Megaloblasten verhalten sich wesentlich anders. Eine Radfigur ist nicht vorhanden; das Chromatin ist mehr gleichmäßig und netzförmig angeordnet. Mit dem Altern kommt es aber auch hier zu bedeutender Reduktion der sonst sehr großen Kerne und schließlich auch zu Pyknose.

So leicht es häufig auch ist, Normo- und Megaloblasten voneinander zu scheiden, so schwierig fällt in anderen Fällen die Trennung aus. Wichtiger als die Kernverhältnisse ist die Größe der Zelle für die Beurteilung (siehe Bloch, Zieglers Beiträge, Bd. 34); allein gerade hier trifft man oft Elemente, die den normalen Durchmesser nicht bedeutend überschreiten, so daß eine sichere Klassifikation nur Willkür ist. Das wird denn auch bei der Annahme der auf Taf. 2 in Fig. 4 gegebenen Genese dieser Zellen ganz verständlich.

Manchmal sieht man prachtvolle Mitosen, im peripheren Blute allerdings recht selten (z. B. Leukämie); häufiger beobachtet man zwei wohl strukturierte Kerne. Am leichtesten kann man mehrere pyknotische Kernteile, oft von verschiedener Größe erkennen (Taf. 1, Fig. 2). Hier liegt zweifellos Karyorhexis, Kernzerfall vor, den man an Megaloblasten am schönsten studieren kann, der aber auch bei Normoblasten vorkommt.

Auch sogenannte freie Kerne, die fast ausnahmslos pyknotisch sind, daher intensiv die basische Farbe an sich reißen, werden in Blutpräparaten gefunden. Mitunter umgibt eine außerordentlich schmale Protoplasmaschicht diese „freien Kerne".

Niemals enthalten die Kerne roter Blutkörperchen eigentliche Kernkörperchen.

Das Vorkommen von Erythroblasten im zirkulierenden Blute ist auf folgende Verhältnisse zurückzuführen. Weitaus am häufigsten liegt eine funktionelle Mehrleistung des Knochenmarkes vor, so besonders, wenn bei schweren Anämien Besserung eintritt. Dann kann das Blut, meist nur für kurze Zeit, von kernhaltigen roten Zellen überschwemmt sein, so daß man für derartige Zustände den Ausdruck Blutkrisen gebraucht hat. Im Gegensatz dazu sieht man häufig bei Verschlimmerungen die vorher vorhandenen Erythroblasten an Zahl abnehmen oder sogar ganz verschwinden.

Wenn maligne Tumoren im Knochenmark sich breit machen, können nach bisheriger Auffassung Knochenmarkszellen mehr oder weniger mechanisch hinausgedrängt, also ganz eigentlich hinausgeschmissen werden. Diese Auffassung erscheint mir aber zu anthropomorphistisch, und ich halte es für wahrscheinlicher, daß in solchen Fällen das umgebende Knochenmarksgewebe gereizt wird (Reizungsmark) und dadurch gleichfalls in lokalisierte funktionelle Mehrleistung kommt, wodurch das Auftreten kernhaltiger Blutkörperchen genügend erklärt ist. Krämpfe, Eklampsie, Erschütterungen können ganze Gewebsbezirke im Knochenmark loslösen und als Parenchymzellenembolie in die Blutbahn hineinbringen. Da aber solche Komplexe in den engen Lungenkapillaren stecken bleiben, so ist mit diesem Modus praktisch wenig zu rechnen.

Endlich dürfte wohl in ganz schweren Zuständen, besonders in der Agone, ab und zu, aber nicht immer, das Knochenmark die Fähigkeit ver-

lieren, nur die reifen oder nahezu reifen Elemente dem Blute anzuvertrauen, so daß dann auch Erythroblasten sich zeigen. Diese Annahme muß ich bei einem Falle von aplastischer perniziöser Anämie machen, bei dem zahlreiche Untersuchungen nie kernhaltige Blutkörperchen auffinden ließen, bei dem dann aber wenige Stunden vor dem Tode die gesuchten Elemente doch noch erschienen sind.

Vorkommen: Normoblasten können bei allen schweren Anämien getroffen werden, desgleichen bei sehr vielen Infektionskrankheiten und Affektionen aller Art, wie dies später dargestellt wird.

Ausgesprochene hämoglobinreiche Megaloblasten kommen vor im Embryonalblut, postfötal ganz besonders bei perniziöser Anämie und Leukämien; bei gewissen Kinderanämien, bei denen gleichfalls embryonale Verhältnisse in ausgedehntestem Grade wieder hergestellt werden oder erhalten geblieben sind.

Ab und zu, zumeist nur als seltenere Irrgäste unter zahlreichen Normoblasten sind Megaloblasten bei Knochenmarkstumoren, bei Carcinomen und einigen gewerblichen Intoxikationen zu finden. Viel leichter treten sie bei Tieren in die Blutbahn über.

Bei Chlorose kommen Ehrlichsche Megaloblasten nie vor. Man muß sich hüten, gequollene, hämoglobinarme Zellen als Megaloblasten zu erklären, und darf diesen Ausdruck nur für wirklich erheblich große Elemente verwenden. Über die Bedeutung und Auffassung der Megaloblasten vgl. S. 68, 69, dort auch die Literatur.

Künstliche Veränderungen, Artefakte, Nekrobiosen.

Bei der Untersuchung im ungefärbten wie im gefärbten Präparate können technische Fehler bei der Herstellung zu großen Irrtümern Veranlassung geben. Wenn Unreinigkeiten und Feuchtigkeit den Zustand des Deckgläschens ungenügend gestalten, so sieht man kleine kugelige R., Artefakte, die als Mikrocyten (siehe diese, S. 81) angesprochen worden sind. Die Feuchtigkeit macht auch Quellungen und hämoglobinarme Schatten von R. Mechanische Läsionen können gleichfalls Artefakte schaffen und besonders die Poikilocytose ganz übertrieben (siehe z. B. die Abbildung von Cabot) gestalten. Im Zweifelfalle gibt dann die Untersuchung in der Zählkammer besseren Aufschluß.

Überlebend gehaltenes Blut verändert sich bald. Es zeigen sich die bekannten Stechapfel- und Maulbeerformen unter Schrumpfung der R. Sie erscheinen, als Einwirkungen äußerer oder mechanischer Läsionen, vom Rande her. Nur wenn die Stechapfelbildung sehr rasch (nach wenigen Sekunden im ganzen Präparat, also auch in der Mitte) auftritt,

ist sie nicht lediglich artifizielle Nekrobiose, sondern als Resistenzverminderung der R. anzusehen. Eine größere Bedeutung kommt ihr aber auch in diesem Falle kaum zu (JOGICHESS, I.-D., Berlin 1900).

Außerordentlich vielgestaltig zeigt sich die Nekrobiose im Blute, das längere Zeit in Hollundermark oder in zugeschmolzenen Kapillarröhren bei Körpertemperatur gehalten wird. Vgl. die Arbeiten von BODON, ARNOLD usw.

Ein Auftreten von hämoglobinarmen Stellen und Spalten ist von MARAGLIANO und CASTELLINO als endoglobuläre Degeneration bezeichnet worden.

Alle diese Veränderungen sind als Artefakte indessen ohne jede klinische Bedeutung, und man kann höchstens zugeben, daß pathologisches Blut sie schneller und stärker aufweist. Niemals aber darf aus solchen Phänomenen der Nekrobiose auf die Physiologie oder Anatomie der R. geschlossen werden. So sind die von ARNOLD und seinen Schülern in vielen Arbeiten durch nekrobiotische Abschnürung gesehenen Plättchen keine echten Blutplättchen, sondern Artefakte, womit natürlich alle Schlüsse auf vitale Verhältnisse hinfällig werden.

Nicht viel besser steht es mit gewissen Ergebnissen der sog. Vitalfärbungen, die ja nur nekrobiotische Phänomene wiederspiegeln. E. BLOCH hebt hervor, daß fast alle Methoden verschiedene Strukturen geben, also unmöglich vitale Verhältnisse zum Ausdruck bringen.

Am frühesten bekannt wurde hier die sog. methylenblaue Entartung der R., eigentümliche Netze an den lufttrockenen Erythrocyten, die schon EHRLICH und FOÀ beschrieben haben. Außer den Netzen werden mit verschiedenen Methoden (z. B. Neutralrot) auch Granula postvital gefärbt. Es ist wichtig, entgegen einigen Autoren (ROSIN und BIBERGEIL, WEIDENREICH), ausdrücklich zu betonen, daß alle diese mit Vitalfärbungen erzielten Granulationen mit der an fixierten Präparaten erhältlichen basophilen Granulation der R. nichts zu tun haben. Dagegen dürfte diese postvitale Granulation doch unter pathologischen Bedingungen, z. B. bei Bleiintoxikation (CADWALADER), häufiger und reichlicher vorkommen als im normalen Blute, wo sie sich nur in einem geringen Prozentsatz findet.

Von HEINZ (Virch. Arch., Bd. 168 und Zieglers Beiträge, Bd. 29) sind bei experimentellen Blutgiftanämien besondere Veränderungen der R., die sog. Blaukörner, beschrieben worden. Es sind das Protuberanzen der R., die bei vitaler Methylviolett-Kochsalzlösung dargestellt werden können.

Literatur über Nekrobiosen der Erythrocyten und über Vitalfärbungen.

Arnoid, Virch. Arch. Bd. 144. 145. 148. 150. 155. (Literatur!) — Bibergeil, I.-D. Kiel 1903. — Bloch, Zeitschrift f. kl. Med. 1901. (Literatur!) — Bodon, Virch. Arch. Bd. 173. — Boellke, Virch. Arch. Bd. 176. 1904. — Cadwalader, Americ. Journal. 1905. — Ehrlich, Charité-Annal. Bd. 10 u. Anämie I. Teil. — Fleischmann, Med. Klinik. 1905. Nr. 11. — Foà, Zieglers Beitr. Bd. V. — Hayem, Du Sang. Paris 1889. — Heinz, Virch. Arch. Bd. 118 u. 122 u. 168; Zieglers Beitr. Bd. 29. — Israel u. Pappenheim, Virch. Arch. Bd. 143. — Ito, Allgem. med. Zentralblatt. 1901. — Maragliano u. Castellino, Zeitschrift f. kl. Med. Bd. 21; Verhandlg. d. Kongresses f. i. Med. 1892. — F. Müller, Zieglers Beitr. Bd. 23; Ziegl. Zentralbl. Bd. 8. — Nakanishi, Münch. med. W. 1901. — Pappenheim, I.-D. Berlin 1895; Virch. Arch. Bd. 151. 157. — Puchberger, Virch. Arch. Bd. 171. — Rosin u. Bibergeil, Zeitschrift f. kl. Med. 1902. Bd. 54; Deutsch. Med. Woch. 1902. — Schwalbe, siehe Blutplättchen. — Vaughan, Medic. Research. 1903. — Weidenreich, Fol. haem. III. S. 188; Ergebnisse d. Anat. u. Entw. Bd. 14. — Weintraud, Virch. Arch. Bd. 131. (Literatur!)

Veränderungen der Tinktionsverhältnisse.

1. Die Ungleichheit des Hämoglobingehaltes der R. untereinander kann im ungefärbten wie im gefärbten Präparate, aber auch schon bei der Kammerzählung bemerkt werden. Es liegen dann drei Möglichkeiten vor:

a) abnorm starke Hämoglobinfüllung bei großen Zellen, Megalocyten (Bedeutung und Vorkommen siehe S. 82);

b) abnorm schwache Hämoglobinfüllung bei (fast stets nur mäßig) vergrößerten Zellen: Quellung (Plasmaimbibition) bei Isotoniestörungen;

c) abnorm geringe Hämoglobinfärbung („Schatten" und „Pessarformen") bei normal großen oder bei kleinen R. Sie beruht entweder (selten!) auf Hämolyse, und dann ist das Serum hämoglobinhaltig, oder (ganz gewöhnlich!), wenn derartige Zerstörungsprozesse fehlen, es liegt eine Insuffizienz der Erythrocytenbildung des Knochenmarkes, Produktion ungenügend ausgebildeter Formen vor, so bei den meisten Anämien.

2. Ungleichheit der Hämoglobinverteilung im roten Blutkörperchen sieht man bei anämischen und gequollenen R. nicht selten. Der Rand besitzt dann eine schmale Hämoglobinzone, die Mitte einen stark hämoglobinhaltigen Fleck, der gewöhnlich mit dem Rand durch eine Brücke in Verbindung steht.

3. Die hämoglobinämische Degeneration (Ehrlich) findet sich bei schweren Blutgiftanämien durch Phenylhydrazin, Nitrobenzol, Pyrodin usw. Im Zentrum der R. liegt dann ein rundes Körperchen, das die Haupt-

masse des Hämoglobins darstellt. Diese Veränderung ist beim Menschen bisher nur sehr selten konstatiert worden: Ehlich und Lindenthal (Zeitschr. f. kl. M. 1896, Bd. 30) bei protrahierter Nitrobenzolvergiftung.

4. Polychromasie.
5. Die basophile Granulation der Erythrocyten.

---

4. *Polychromasie.*

Unter Polychromasie (polychromatophiler Degeneration [Gabritschewsky], anämischer Degeneration [Ehrlich]) versteht man diejenige Veränderung der roten Zellen, bei der die Erythrocyten sich gegenüber basischen Farbstoffen nicht wie normal völlig refraktär verhalten, sondern mehr oder weniger stark sich im Tone der basischen Farblösung tingieren.

Darstellung. Weitaus die empfindlichste und daher die einzig empfehlenswerte Methode der Darstellung ist die reine Methylenblaufärbung. Man bringt auf die fixierten Präparate Löfflersche alkalische Methylenblaulösung, färbt nur 5 Sekunden und spült sofort mit Wasser ab. Trocknen. Canada. Bei richtiger Fixation erscheinen jetzt die normalen Blutkörperchen gelblich mit schwachem Stich ins grünliche, die polychromatischen aber grünlich-bläulich oder direkt blau (höchste Grade der Polychromasie).

Triacidfärbung läßt polychromatische Zellen rotviolett erscheinen; sie ist aber weit weniger zuverlässig und bringt nur die stärkeren Grade der Veränderung zum Ausdruck.

Polychromasie ist überaus häufig. In den blutbildenden Organen trifft man stets große Mengen kernhaltiger und kernloser Erythrocyten mehr oder weniger stark polychromatisch, ja bei Embryonen (z. B. embryonale menschliche Leber) sind die kernhaltigen roten Blutkörperchen ausnahmslos polychromatisch. Bei den verschiedensten Anämien und Krankheiten, ja bei physiologischen Zuständen und anscheinend Gesunden, hier allerdings vereinzelt, sind solche Zellen zu finden; viel häufiger aber bei anscheinend gesunden Tieren.

Ursprünglich hielt Ehrlich die Polychromasie für eine peripher entstandene Degeneration der roten Blutscheiben und sah darin eine Koagulationsnekrose. Seitdem man aber das Dominieren polychromatischer Zellen in den Blutbildungsorganen und beim Embryo erkannt hat, steht unbestritten fest, daß Polychromasie eine Eigenschaft junger Erythrocyten ist. Zweifellos gelangen unter pathologischen Verhältnissen relativ leicht junge, unfertige Elemente (so auch kernhaltige R., Myelocyten usw.) in die Blutbahn. Es kann sich alsdann darum handeln, daß das Knochenmark die Eigenschaft verloren hat, unfertige Zellen zurückzuhalten. Weit häufiger

aber liegt eine intensivere Knochenmarkstätigkeit vor, die überstürzt reife und unreife Zellen ins Blut befördert. Man wird deshalb Polychromasie zumeist als Zeichen der Reaktion und Regeneration betrachten.

Nun unterliegt es aber keinem Zweifel, daß Polychromasie auch ein Anzeichen der Degeneration sein kann. Wenn im Organismus[1] Erythrocyten bei Blutungen und Entzündungen außerhalb der Gefäße verweilen, so können sie nekrobiotisch unter den Erscheinungen der Polychromasie zugrunde gehen. Polychromasie ist also Eigenschaft der Jugend wie des Alters, des Aufblühens wie des Sterbens.

Über diesen Punkt ist heute eine allseitige Verständigung erzielt; aber damit ist die Frage noch keineswegs erledigt, wie die im peripheren Blute vorhandenen polychromatischen Zellen aufzufassen sind. Manche Autoren werden auch da sofort an eine peripher in der Blutbahn entstandene Schädigung denken. Damit stimmt aber sehr wenig, daß ich gar nicht selten bei den hochgradigsten Anämien der verschiedensten Art keine oder nur sehr spärliche polychromatische R. gefunden habe, so daß also ihr Auftreten keineswegs der Verschlechterung der Blutbeschaffenheit parallel geht. Auch Ehrlich (Die Anämie, S. 34) hält die bei schweren Anämien auftretenden Zellen dieser Art als schon „von Beginn an krankhaft verändert". So glaube ich auf Grund vieler klinischen Erfahrungen, daß die Plasmaverschlechterung allein keine Polychromasie machen kann, und daß somit auch unter pathologischen Verhältnissen die Zellen des Blutes stets von einer pathologischen oder regenerativen (embryonalen) Funktion des Knochenmarkes abhängen. Es würden hier also junge Formen in die Blutbahn übertreten, eine Annahme, die ich auch für das rasche Auftreten dieser Zellen nach Blutungen im Gegensatz zu Ehrlich machen muß. Die vielen Läsionen, welche derartige Elemente in Ausstrichpräparaten zeigen, müssen auf ihre leichte Vulnerabilität als Eigenschaft aller jungen Zellen zurückgeführt werden. In Kammerpräparaten ist bezeichnenderweise davon auch nichts zu bemerken.

Nach Pappenheim (Fol. haem. III. S. 112) ließe sich die Jugend von der Alterspolychromasie dadurch unterscheiden, daß die erstere bei Vorfärbung mit Triacid und Nachfärbung mit Methylenblau lilafarben, die Altersdegeneration aber bräunlichgrau mit Stich ins Grünliche erscheint.

Weidenreich führt die Polychromasie einfach auf ein stärkeres Hervortreten der basophilen „Zellmembran" bei vermindertem Hämoglobingehalt zurück, während man bisher an eine Färbung des Stromas gedacht hatte. Das scheint mir überaus unwahrscheinlich. Jedenfalls spricht sehr gegen die Weidenreichsche Auffassung, daß die Polychromasie in der Delle sehr gering ist, obwohl hier ja zwei „Zellmembranen" übereinander liegen.

[1] Der gleiche Vorgang außerhalb des Organismus, z. B. in Hollundermark, kann als unphysiologisch hier nicht größere Bedeutung beanspruchen.

Basophil reagierende Substanzen im Erythrocytenprotoplasma.

Unter den verschiedensten Umständen trifft man im Leib der R. basophil reagierende Körnchen oder Bröckel, und es ist heute ganz zweifellos, daß es sich dabei um sehr verschiedene Dinge handeln kann:

1. Um eigentliche Kernbröckel des Kernzerfalles. Taf. 2, Fig. 3 u. 4. Man erkennt sie daran, daß sie nur in beschränkter Zahl und zumeist in relativ großen und oft unregelmäßig begrenzten Körnern oder Schollen in der Zelle liegen, ferner aus ihrem tinktoriellen Verhalten, völlig parallel den Kernen, indem sie sich mit Giemsa, Romanowsky rot und mit Pyronin-Methylgrün blau (nicht rot!) färben. Man findet sie am häufigsten bei perniziöser Anämie und verwandten toxischen Anämien, dann auch bei Leukämien.

2. Nach Plehn um Vorstufen der Malariaplasmodien, erkennbar an ihrer kreisrunden Gestalt, relativen Größe, und der typisch paarweisen Lagerung in beschränkter Zahl innerhalb der Zelle. Manche Autoren bezweifeln die Richtigkeit der Plehnschen Deutung.

3. Um massenhaft vorhandene, ziemlich große Körnchen gleichfalls bei Malaria, aber nur bei Tertiana. Siehe Schüffner, Deutsch. Arch. f. kl. M., Bd. 64 u. 71. Maurer, Zentralbl. f. Bakt. 1900, Bd. 28; Ruge, Deutsch. Arch., Bd. 72. Diese Körnchen scheinen mir wenigstens nach den Abbildungen nicht identisch mit der folgenden Veränderung und werden vom Einfluß des Parasiten selbst abgeleitet.

4. Um die eigentliche, häufige basophile Granulation oder Punktierung, die sich im Gegensatz zu 1. bei Romanowsky blau (Bloch) und bei Pyronin-Methylgrün rot und nicht blau färbt (Boellke) und fast stets in großer Zahl in der Zelle vorhanden ist.

Die Annahme, daß deshalb nur Protoplasmateile vorliegen können, ist von vielen anderen chemisch tinktoriellen Gründen abgesehen, schon darum nicht unbedingt richtig, weil ja bei der zweiten Färbung das Kernkörperchen der Lymphocyten auch rot wird. Diese für seine Beweisführung unbequeme Tatsache glaubt Boellke einfach mit dem Ausdruck „merkwürdigerweise" abfinden zu können.

5. Um andere ihrer Natur nach noch recht unklare basisch reagierende Substanzen. So fand Schmauch (Virch. Arch., Bd. 156) bei der Katze eigenartige basophile Substanzen im Protoplasma der Erythrocyten; Schur (Wien. m. W. 1906) rätselhafte Gebilde bei einem Fall von Basedow.

---

5. *Basophile Granulation (Punktierung, Tüpfelung) der roten Blutkörperchen.*

Sehr häufig findet man im Blut Erythrocyten, deren Leib nach Fixation der Zelle gröbere oder feinere mit basischen Farbstoffen intensiv färbbare Körnchen aufweist. Bald sind nur wenige solcher Granula vorhanden,

und dann sind sie fast immer ziemlich groß, bald ist ihre Zahl eine sehr bedeutende, und dann sind die Körnchen klein, indessen gibt es alle Zwischenstadien. Häufig sind nicht runde, sondern zackige Gebilde, ja manchmal kleine Stäbchen oder (selten) gar Schlingen zu sehen.

Obwohl alle Farblösungen, die starke Basen[1] enthalten, die Granula zur Darstellung bringen, so ist auch hier die reine Methylblaufärbung (5 Sekunden alkal. LÖFFLERsche Methylenblaulösung) weitaus die beste Methode.

EHRLICH, FOÀ, V. NOORDEN hatten die basophile Granulation der Erythrocyten zuerst gesehen, aber nicht weiter verfolgt. ASKANAZY, SCHAUMANN und LAZARUS bemerkten sie bei perniziöser Anämie, leiteten die Körner von Kernzerfall ab, sahen also in diesen Zellen jugendliche, eben erst dem Knochenmark entstammende Elemente, und erblickten daher im reichlichen Vorkommen basophil granulierter Erythrocyten einen regenerativen Prozeß. Größere Beachtung fand die Abnormität erst, als PLEHN ähnliche Gebilde als Vorstufen der Malariaparasiten gedeutet hatte. In weite Kreise indessen gelangte die Kenntnis basophil gekörnter roter Blutkörperchen, als BORCHARDT, BEHRENDT, STRAUSS, HAMEL und GRAWITZ das konstante Vorkommen bei Bleiintoxikationen bekannt gegeben haben.

Die Frage nach Wesen, Ursprung und Bedeutung der basophilen Granulation hat eine außerordentlich lebhafte Erörterung und bereits auch schon eine sehr umfangreiche Literatur wachgerufen. Hie Degeneration, hie Regeneration, so tönt es in den verschiedenen Lagern. Viele Autoren sehen im Vorkommen basophil gekörnter Erythrocyten den sicheren Beweis einer, im peripheren Blute durch Gifte erzeugten, Protoplasmadegeneration, vor allem GRAWITZ und seine Schüler, ja vertreten sogar die Umkehrung des Satzes, es schließe das Fehlen der Veränderung die Existenz von eigentlichen Blutgiften aus[2]. Eine derartige Umkehrung

---

[1] Das Methylgrün des Triacids ist eine schwache Base, daher tritt bei Triacidfärbung keine Färbung ein.

[2] GRAWITZ, III. Auflage, schreibt in Abschwächung seiner früheren Ansicht jetzt nur noch, man habe „allen Grund, an Giftwirkung zu denken, wenn die Körnchen positiv vorhanden sind". Es sei ihm nirgends eingefallen, zu behaupten, daß alle Blutgifte durch Körnchenbildung auf die Zellen einwirken.

Demgegenüber muß ich denn doch betonen, daß an zahlreichen Stellen der GRAWITZschen Arbeiten beim Vorhandensein der Granulation nicht bloß an Giftwirkung „gedacht", sondern eine solche schlankweg als bewiesen hingestellt worden ist. Auch die Umkehrung des Schlusses, keine Körner also auch keine Blutgifte, eine Folgerung, die ich als unstatthaft ganz besonders angegriffen hatte, ist von GRAWITZ und seinen Schülern wiederholt ausgesprochen worden. Siehe II. Auflage S. 442 u. 535, und Berl. kl. W. 1900, Nr. 9: „Nicht minder wichtig als die positiven Befunde sind die negativen, da sie nach meiner Auffassung, wenn sie einigermaßen konstant bei Krankheitszuständen gefunden werden . . ., dagegen sprechen, daß diese Anämien durch Einwirkung von Blutgiften entstanden sind." GRAWITZ äußerst sich nicht darüber, ob er nun diese Umkehrung des Satzes zurückzieht.

eines erst zu beweisenden Satzes, die stete Herbeiziehung von ebenfalls unbewiesenen Hilfshypothesen für die Erklärung jener Verhältnisse, in denen die Sache nicht stimmt, ist eine Petitio principii.

Andere Autoren, so besonders SABRAZÈS, P. SCHMIDT, NAEGELI, LUTOSLAWSKI lehnen die degenerative Bedeutung der Veränderung aufs entschiedenste ab und vertreten die Ansicht, es handle sich um jugendliche Zellen und sehen in ihnen Elemente einer, wenn auch sicher pathologischen, Regeneration.

Diese Auffassung wäre bewiesen, wenn die Körner aus dem Kerne abgeleitet werden könnten. Allein bei ROMANOWSKY- und Methylgrün-Pyroninfärbung tingieren sie sich (Seite 90) anders als Kernsubstanzen. Man müßte daher schon an veränderte Nukleinsubstanz denken.

In der Tat erhielt denn auch G. SCHWARZ, Virch. Arch. Bd. 179, 1905, in einer unter EHRLICH und WEIGERT gemachten Arbeit an Plasmazellen Kerndegenerationen, die sich mit Pyronin-Methylgrün rot färbten. Der Autor deutet diesen Befund denn auch ganz speziell dahin, daß die BOELLKE-GRAWITZsche Argumentation gegen die Kernabstammung der basophilen Erythrocytengranulation unrichtig sei. Auch UNNA hat große Bedenken gegen eine solche Deduktion vorgebracht.

SABRAZÈS untersuchte das Blut von Tauben, die ja die Erythrocytenkerne nie verlieren, unter Bleiwirkung, fand Blasserwerden des Kernes und Polychromasie und nahm eine pathologische Karyolyse durch Blei an. ERICH MEYER und SPERONI erzielten bei Hühnern auch nie basophile Punktierung und betonen, es wäre nicht einzusehen, weshalb Warmblüter mit Dauerkernen die Granulation nicht auch zeigen sollten, wenn diese eben nicht durch den Kernuntergang bedingt wäre. Dagegen gab das Vogelblut die Granulation bei der Aufbewahrung im Brutschrank und bei der Autolyse, nie jedoch Blut ohne kernhaltige R., wie ja bei der Nekrobiose des Blutes die Granulation stets vermißt wird.

Für Protoplasmaabstammung war bisher der abweichende Ausfall der Kernfärbungen, die Anwesenheit der Tüpfelung bei Zellen mit wohlerhaltenem Kern, ja selbst bei Mitose, verwertet worden. PAPPENHEIM (Fol. haem. III, 357) sah an basophil granulierten R. nach Hämoglobinaustritt die Granulation im Diskoplasma (Membran?) zurückbleiben.

Hier muß man sich aber daran erinnern, daß an ausgewachsenen (!) Erythrocyten das Stroma auch eine Art basophiler Körnelung zeigt, die indessen nicht identisch ist mit der hier besprochenen Granulation.

Jedenfalls ist also die Ableitung aus Kern- oder Protoplasma noch nicht entscheidend gelöst.

Das Hauptinteresse knüpft sich indessen an die Frage **Degeneration oder Regeneration.** Für den ausschließlich degenerativen Charakter der Erscheinung werden besonders betont:

1. Das seltene Vorkommen basophil granulierter R. im Knochenmark (angebliches Fehlen ist unrichtig, siehe unten!).

2. Das Auftreten bei zweifellosen Blutgiften, z. B. bei Blei, im Gegensatz zu dem seltenen Vorkommen nach Blutungen (nach außen), und die angebliche Parallele zwischen der Zahl der basophilen R. und der Intensität der Giftwirkung.

3. Die Gründe gegen die Kernabstammung.

Resorbiertes Blut und Blutpräparate machen oft (aber nicht immer) die Veränderung, werden daher von GRAWITZ als Erythrocytengifte angesprochen, und es glaubte GRAWITZ die Anämien in solche mit Blutkörperchengiften (bisher perniziöse Anämie, Bleianämie usw.) und solche ohne Blutkörperchengifte (hierher Chlorose, Luesanämie, tuberkulöse Anämie) hauptsächlich nach dem Vorkommen der basophilen Granulation einteilen zu können, was aber gänzlich unmöglich ist. Für den regenerativen Charakter zeugt einmal die Haltlosigkeit der vorstehenden Argumente der degenerativen Entstehung.

ad 1. Zunächst ist freilich zuzugeben, daß man im Knochenmark bei Krankheiten, trotz reichlichem Vorkommen der Zellen im Blute während des Lebens, die Granulierung sehr oft vermißt. Den Grund dafür kann ich leicht herbeischaffen. Vor dem Tode verschwinden die Zellen im Blute vollständig, wenn sie vorher noch so häufig gewesen waren; im Leichenblut kann man sie nicht finden und für gewöhnlich auch nicht im Knochenmark. Ihre Bildung hört eben in der Agone und vor dem Tode auf.

Immerhin gelingt es doch mitunter, die Granulation im Knochenmark noch zu erwischen; so fanden sie einmal BLOCH bei jauchigem Empyem nur in Normoblasten, einmal SCHUR und LÖWY, die sonst an postmortale Gerinnung dieser Zellen glauben, STRAUSS und ROHNSTEIN (sehr selten), P. SCHMIDT (vereinzelt), WHITE und PEPPER offenbar öfters, aber nicht mehr als im peripheren Blute. PAPPENHEIM erzielte den Nachweis im Knochenmark bei einer Reihe von Intoxikationsprozessen (Fol. haem. I. 1904, S. 402; II. 1905, S. 809). Besonders beweisend ist aber meine Beobachtung bei einem Falle von aplastischer Botriocephalusanämie: Vor dem Tode bei vielen Untersuchungen kein einziges Stück basophil granulierter oder polychromatischer Zellen. Sektion: Im Knochenmark sehr reichlich basophil granulierte Erythroblasten und Erythrocyten! Wie die Gegner der Knochenmarksgenese sich mit diesem Falle abfinden wollen, dürfte interessant zu erfahren sein! In letzter Zeit sah ich auch die Granulation bei kavernöser Tuberkulose sehr reichlich im Knochenmark, aber nur in kernhaltigen Erythrocyten.

Übrigens betonte ich ja stets nur die Entstehung unter dem Einfluß (der Funktion) des Knochenmarkes; so trifft man polymorphkernige Leukocyten im Mark der Leichen auch ganz außerordentlich selten, und doch zweifelt wohl kein Mensch an ihrer Knochenmarksabstammung.

ad 2. Bei posthämorrhagischen Anämien ist die Granulation gefunden worden, und, im Gegensatz zu BOELLKE, auch bei Blutung nach außen. Daß sie im letzten Falle selten ist, will ich nicht bestreiten; aber die basophile Granulation ist ja nicht als physiologischer, sondern stets als ein pathologischer Typus der Regeneration angesprochen worden; der ganz zweifellos bei Intoxikationen sich besonders häufig entdecken läßt.

Vollends unhaltbar und vollständig unter der klinischen Erfahrung zusammengebrochen ist die Zweiteilung der Krankheiten nach GRAWITZ in solche mit und ohne Erythrocytengifte, nach dem Vorkommen der basophilen Körnelung.

Hämoglobin und dessen Präparate kennen wir bisher doch als Mittel für die Blutregeneration, und OORTHUYT widerspricht denn auch in seinen Untersuchungen vollständig der GRAWITZschen Annahme einer R.-Degeneration unter diesen Verhältnissen.

Hierzu kann ich bemerken, daß ich bei einem Selbstversuch nach Genuß von Blutwurst über 30 Tage lang basophil granulierte R. in meinem Blute besaß, und daß am 23. Tage sogar zwei Normoblasten auftauchten, die man doch wohl nur als regenerative Elemente deuten kann. Die Dauer dieser Veränderung erklärt meines Erachtens das gelegentliche Vorkommen der Körnelung bei Gesunden ohne ersichtbare Ursache.

Vollständig Fiasko gemacht hat auch die Behauptung, daß die Menge der veränderten Erythrocyten parallel gehe der Schwere der Krankheit. So habe ich sie in den schwersten Stadien der perniziösen Anämie in einer ganzen Reihe von Fällen ausnahmslos entweder völlig vermißt oder nur noch sehr vereinzelt gefunden, aber in enormer Zunahme, sobald unter Arsentherapie Hämoglobin und R.-Zahl in die Höhe gingen. Dabei lagen stets Fälle kryptogenetischer, wie die meisten Autoren annehmen, toxogener Natur vor. Dieselbe Erfahrung hat schon BLOCH bekannt gegeben, auch KURPJUWEIT sah die granulierten Zellen in einem Falle von perniziöser Anämie kurz vor dem Tode nicht mehr, LITTEN nur noch sehr selten. SCHMIDT traf sie erst bei der evidenten Besserung von Anämien, so besonders bei Malaria[1]; sie verschwinden (PLEHN) mit Schwarzwasserfieber und treten erst in der Rekonvaleszenz auf, desgleichen verhalten sie sich bei der Hämoglobinurie des Rindes (KOSSEL).

SIMON sah bei einer Leukämie zuerst nur mäßig viel granulierte Erythrocyten, unter Arsenik dann bei steigenden Hämoglobin- und Erythrocytenwerten sehr viele, bei foudroyanter Verschlimmerung vier Tage vor dem Tode absolut keine.

SCHLEIP und HILDEBRANDT trafen die Granulation bei der Remission einer Leukämie bei R.- und Hämoglobinzunahme sehr reichlich, nachdem sie

[1] Es ist nicht einzusehen, warum Malariafälle zum Studium dieser Frage nicht benützt werden könnten. Die Plehnschen Körper sind doch verschieden genug.

vorher vergeblich darnach gesucht hatten. Türk (Vorlesungen über klin. Hämatologie) sah die größte von ihm beobachtete Zahl auch bei der Arsenremission einer Leukämie, ohne irgend wesentliche Anämie; ja selbst bei tödlicher Bleianämie (40% Hämoglobin) wurden die Körnchen von Wolff (Zeitschrift f. klin. Med., Bd. 45) vermißt, während sie bekanntlich sonst bei Blei sehr reichlich und konstant vorhanden sind. Jawein konstatierte das Auftreten der Zellen erst nach der Abtreibung eines Botriocephalus usw. Bei den aplastischen perniziösen Anämien scheint die basophile Granulation vollständig zu fehlen, so in allen bisher daraufhin untersuchten Fällen, selbst bei der ja sicher toxogenen Botriocephalusanämie (Naegeli, Engel, Hirschfeld). Durch exakte Zählungen besonders beweisend ist meine Beobachtung bei Anaemia pseudoleukaemica infantum.

Zweijähriges Mädchen mit dem typischen klinischen und hämatologischen Bild der Anaemia pseudoleukaemica infantum.

9. Dez. Hämoglobin 35%, Erythrocyten 1 612 000, Leukocyten 12 000, 1250 basophil gekörnte R. im Kubikmillimeter.

16. Dez. Befinden völlig unverändert. Anämie gleich. 1100 basophil gekörnte R. im Kubikmillimeter.

Jetzt Arseniktherapie intern (Fowlersche Lösung). Außerordentlich rasch eintretende Besserung.

8. Januar schon Hämoglobin 75%: Erythrocyten 3 400 000! Leukocyten 12 000 (jetzt neutrophile Leukocytose, vorher Lymphocytose). 17 160!! basophil granulierte R. im Kubikmillimeter.

Das Kind war kurze Zeit später völlig geheilt und ist auch heute nach vier Jahren ohne Rückfall am Leben geblieben und völlig gesund.

Das Vorkommen der typischen basophilen Granulation in Zellen mit Mitose (eigene und fremde Beobachtungen) und das gar nicht seltene ausschließliche Vorkommen in Normoblasten (eigene Fälle und mehrere Angaben der Literatur) widersprechen ebenfalls der Degenerationstheorie, wie dies außer mir und Lutoslawski auch Schwalbe und Solley betonen.

Von der größten Bedeutung ist auf diesem Gebiet einer biologischen Fragestellung das Tierexperiment, und dieses spricht entschieden genug.

Grawitz will jetzt (nicht so früher) dem Tierexperiment in der vorliegenden Frage eine Bedeutung absprechen, weil in der Tat die Tiere oft die Granulation aus unerklärten Gründen besitzen; dagegen scheint ihm der Tierversuch gestattet zur Beantwortung, ob Licht und Wärme, Nässe und Kälte R.-Degenerationen machen. Eine eigentümliche Logik! zumal die tödliche Bleiintoxikation jedenfalls ganz anders zwingende Verhältnisse schafft, als die genannten Temperatur- und Lichtschwankungen, die für das Tier sehr wohl völlig irrelevant sein könnten. Wie wenig wohl die Hitze die Granulation erzeugt, zeigt die Erfahrung von White und Pepper, daß die Körnchen bei Menschen nicht gefunden werden können, die lange Zeit der

größten Hitze ausgesetzt gewesen sind. Bei der Technik von Lutoslawski ergab das Tierexperiment fast mit mathematischer Sicherheit die gleichen Resultate, so daß von irgend welchem Zufall gar keine Rede mehr sein konnte.

Schon Sabrazès hatte gezeigt, daß nur die chronische, nicht die akute Bleiintoxikation die Körnchen erzeugen kann. Bei vorsichtiger Dosis werden sie allmählich zahlreicher, aber jede zu starke Bleidosis verscheucht sie und endlich tritt (bei gleichbleibender Dosis!) eine Abnahme, und vor dem Tode des Versuchtieres das völlige Verschwinden ein. Diese Versuche hat Lutoslawski unter meiner Leitung vollkommen bestätigt und in vielen Beziehungen erweitert. So ergab sich, daß Jodkalium das Tier retten konnte, wenn bereits die präagonale Verminderung aufgetreten war, und jetzt zeigten sich die Körnchen sehr reichlich bei der Genesung. Klinische Parallelen zu diesem Versuche haben wir in Menge kennen gelernt.

Diese absolut konstanten Befunde des Tierexperimentes beweisen, daß eine Organfunktion bei der Entstehung der basophilen R. im Spiele ist. Nur ein Organ kann auf mäßige Reize hin reagieren, auf intensive versagen (Insuffizienz) und vor dem Tode sich völlig erschöpfen. Das periphere Blut ist kein Organ. Auf mehr „Gift" müßten unbedingt mehr Zellen degenerieren; daher ist auch folgerichtig das Gesetz von der Parallele mit der Schwere der Intoxikation aufgestellt worden; aber dieses Gesetz ist völlig widerlegt, im Experiment wie in der Klinik. Das Knochenmark ist ein Organ; von ihm kennen wir unter den verschiedensten Umständen Auftreten einer Reaktion bei mäßig intensivem Reize und das Versagen bei zu starkem Reize.

Dieses meines Erachtens erdrückende Beweismaterial, das ich sehr leicht vermehren könnte, zwingt uns zu der Auffassung: basophil granulierte Erythrocyten sind Produkte einer zweifellos abnormen, entweder pathologischen oder embryonalen[1] Reaktion des Knochenmarkes; sie sind Zeichen einer pathologischen Regeneration, unter keinen Umständen das Erzeugnis einer im peripheren Blute unter „Gift"einfluß entstandenen Degeneration.

In dieser Auffassung haben sich außer Sabrazès und Schmidt mir angeschlossen Türk (im wesentlichen), Erich Meyer und Speroni, Schleip und Hildebrand, Sahli, Schwalbe und Solley. Ehrlich hat seine früher zugunsten der Degeneration lautende Ansicht 1904 zurückgezogen und sich vorläufig nach keiner Seite entschieden; Pappenheim, früher Anhänger der Degenerationstheorie, ist vollständig zu meiner Auffassung übergetreten. Man mag daraus ersehen, mit welchem Recht Grawitz unter den Autoren Ehrlich und Pappenheim für seine Ansicht zitiert und wie schlimm es mit der behaupteten Isolierung von Naegeli und Schmidt steht.

[1] Beim Embryo ist die basophile Granulation von Engel, Schmidt, Sabrazès, Naegeli, Pappenheim usw. gefunden worden.

Vorkommen und diagnostische Bedeutung der basophilen Granulation ergeben sich aus den vorstehenden Erörterungen leicht. Jede Anämie, auch die Chlorose, kann diese Veränderung zeigen, jede kann sie auch vermissen lassen. Sehr häufig findet man sie bei perniziöser Anämie, oft bei Anwesenheit von Blut im Verdauungskanal, selten bei Blutungen nach außen. Überaus reichlich trifft man die Körnelung bei Bleiintoxikation auch ohne jede Anämie; dort hat der Nachweis diagnostische Bedeutung. Prognostischen Anhaltspunkt kann man erst aus einer längeren genauen Beobachtung eventuell gewinnen. Wenn auch zweifellos die basophile Granulation sehr häufig bei Prozessen vorkommt, bei denen wir toxische Substanzen annehmen dürfen oder kennen, so gibt es genug Fälle, die von diesem Gesichtspunkt aus nur mit Zwang erklärt werden könnten, und ich vertrete mit Entschiedenheit die Auffassung, daß wir es hier mit einer pathologischen Reaktion nicht ausschließlich toxogener Genese zu tun haben.

Neuere Untersuchungen bestärken mich immer mehr in der auch von P. Schmidt und Türk vertretenen Auffassung, daß Polychromasie und basophile Punktierung aufs engste zusammengehören, und daß möglicherweise die Granulation aus der Polychromasie entsteht. So würden sich jedenfalls sehr viele Verhältnisse (z. B. Granulation bei Mitose) erklären lassen. Stärker polychromatische R. zeigen nie Granulation, die man bei guter Färbung ganz wohl erkennen könnte. Mit Auftreten einer feinen Punktierung nimmt die Polychromasie ab und ist bei grober Granulation verschwunden oder doch höchst geringgradig.

Literatur über basophile Granulation der R.

Arnold, Virch. Arch. Bd. 144. — Askanazy, 1893. Zeitschrift f. kl. M. Bd. 23. — Behrendt, Deutsch. m. W. 1899. V.-B. Nr. 42 u. 44. — Bloch, Zeitschrift f. kl. M. 1901. Bd. 43 u. Berl. kl. W. 1900. — Boellke, Virch. Arch. Bd. 176. 1904. — Borchardt, cit. bei Bloch. 1901. — Van dem Borne, Ref. Fol. haem. 1905. II. 808. — Caminiti, Zieglers Zentralbl. 1906. Bd. 17. — M. Cohn, Münch. m. W. 1900. Nr. 6. — Ehrlich, Charité-Annal. 1885. Bd. 10 u. Verhandlg. Naturf.-Versammlg. 1904. — Foa, 1889, Zieglers Beiträge. Bd. 5. — Grawitz, Deutsch. m. W. 1899. Nr. 36. 1901. Nr. 52; Berl. kl. W. 1900. Nr. 9. 1901. Nr. 24 u. Nr. 46; Zeitschrift f. kl. Med. Bd. 21; Klin. Pathol. des Blutes. — Hamel, Deutsch. Arch. Bd. 67, 71; Deutsch. m. W. 1902. — Jawein, Berl. kl. W. 1901. Nr. 35 u. 1902. Nr. 9. — Keil, I.-D. Rostock 1901. — Klein, Wien. med. Presse. 1896. — Krebs, I.-D. Berlin 1892. — Lazarus, Deutsch. med. W. 1896 u. Die Anämie. Nothn. Sammlung. — Litten, Deutsch. m. W. 1899. Nr. 44. — Löwenthal, Deutsch. m. W. 1902. — Lurje, Russky Wratsch 1904. — Lutoslawski, I.-D. Zürich 1904. — Majkowski, I.-D. München 1904. — Maurer, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 28. 1900. — Erich Meyer u. Speroni, Münch. m. W. 1906. — Moritz, Deutsch. m. W. 1901 u. St. Petersb. m. W. 1901. — Naegeli, Münch. m. W. 1904 u. Korr.-Bl. f. Schw. Ärzte. 1904. Nr. 6. S. 204. — Noorden, Charité-Annal. 1892. — Oorthuyt, I.-D. Leiden 1904. —

Pappenheim, Fol. haem. II 809, III 357; Sitzungsber. biol. Abt. ärztl. Verein. Hamburg 1902. — Plehn, Deutsch. m. W. 1899. Nr. 28—30. — Pol, I.-D. Heidelberg 1905. — Reitter, Wien. kl. W. 1902. — Reckzeh, Berl. kl. W. 1902. — Sabrazès, Bourret et Léger, Journ. phys. et path. génér. 1900 et Actes Soc. Linn. Bordeaux 1900. Vol. 55. — Schaumann, Zur Kenntnis d. sog. Botr. An. Berlin 1894. — Schleip u. Hildebrand, Münch. m. W. 1905. — P. Schmidt, Deutsch. m. W. 1902; Münch. m. W. 1903; Exp. Beitr. z. Path. d. Blutes, Jena 1902; Sitzungsber. biol. Abt. ärztl. Vereins. Hamburg 1902. — Schwalbe u. Solley, Virch. Arch. Bd. 168. — Simon, Americ. Journal. 1903. — Stengel, White u. Pepper, Am. Journ. 1902. — Strauss, Deutsch. m. W. 1900. Nr. 37. — Strauss u. Rohnstein, Die Blutzusammensetzung bei den verschiedenen Anämien. Berlin 1901. — v. Torday, Petersb. m. chir. Presse. 1905. — White and Pepper, Am. Journ. 1901. — Wolff, Berl. kl. W. 1902; Zeitschrift f. kl. M. Bd. 45.

Pathologisches Wiederauftreten der Erythropoese in Leber, Milz und Lymphdrüsen.

Zweifellos zu den interessantesten biologischen Erscheinungen gehört das Wiederauftreten der Blutbildung in Organen, die nur in ferner Embryonalzeit hämopoëtisch tätig gewesen sind. Dieses Erwachen ist ja ein biologischer Atavismus und zwar nicht nur in morphologischer, sondern sogar in funktioneller Beziehung. Die Existenz der Erscheinung ist zwar von vielen Seiten (z. B. Neumann) lange bestritten worden und selbst Ehrlich (Die Anämie) und Grawitz (noch II. Auflage) verhielten sich durchaus ablehnend; heute aber liegt ein so großes Beweismaterial vor, daß niemand mehr gegen diese Tatsachen ankämpfen kann. Selbstverständlich ist mit dem Auffinden einiger kernhaltiger R. auf Ausstrichpräparaten der Milz und Leber zunächst nicht viel bewiesen, namentlich, wenn Erythroblasten während der Krankheit im Blute gekreist haben. So könnte man ja jedes beliebige Organ als hämopoëtisch ansprechen. Wenn aber im Verlauf einer klinischen Beobachtung kernhaltige R. gefehlt haben oder spärlich gewesen sind, bei der Sektion aber in Milz, Leber und Lymphdrüsen reichlich, ja massenhaft gefunden werden, wenn außerdem neben jungen und alten Normoblasten auch Megaloblasten und wie gewöhnlich auch Myelocyten auftauchen, dann kann kein Zweifel bleiben, daß tatsächlich wieder wahre Blutbildung erwacht ist. Histologische Präparate ergeben dann auch eigentliche Herde der Blutbildung und zwar verläuft die Erythropoëse, die uns hier vorläufig allein beschäftigt, intrakapillär in erweiterten Blutgefäßen, so in der Leber in den mächtig dilatierten intraacinösen Kapillaren, in der Milz ausschließlich in der Pulpa und hier in erweiterten Venen, in den Lymphdrüsen in Kapillaren der Marksubstanz.

Die **Erythropoëse der Milz** wurde bei **Tieren** von italienischen Autoren schon vor langer Zeit nach Blutentzug festgestellt, so von Bizzozero

und SALVIOLI, FOÀ und CARBONE, FOÀ, später von ELIASBERG und GRÜNBERG, dann von HOWELL und besonders von DOMINICI. NEUMANN konnte sie nur finden bei gleichzeitig hinzutretender Sepsis. TIZZONI entdeckte nach Milzexstirpation eine große Zahl erythropoëtischer Nebenmilzen. DOMINICI erhielt Milzerythropoëse bei experimenteller Typusintoxikation und NATTAN-LARIER zeigt in besonders schönen Untersuchungen eine hochgradige Erythropoëse des Embryos, wenn das Muttertier mit verschiedenen Infektionskeimen infiziert worden war. Bei experimentellen Blutgiftanämien ist Milzerythropoëse von HEINZ und ERICH MEYER und HEINECKE nachgewiesen, bei experimenteller Pestinfektion von DOMINICI.

Auch für die **menschliche Pathologie** liegen bereits viele Beobachtungen vor. Milzerythropoëse entdeckten bei posthämorrhagischen Anämien PELLACANI und FOÀ, bei perniziöser Anämie A. WOLFF, ENGEL, KURPJUWEIT, ERICH MEYER und HEINECKE, letztere auch bei anderen schweren Anämien, bei Leukanämie LUCE.

Regelmäßig und zweifellos kompensatorisch erscheint das Vorkommen bei Knochenmarkscarcinom (KAST, FRESE, KURPJUWEIT) und bei Osteosklerose (NAUWERK und MORITZ), sehr häufig offenbar auch bei Kinderanämien (LUZET, AUDÉOUD, PELLACANI und FOÀ, NAEGELI, SOROCHOWITSCH, SWART).

Auch bei Infektionskrankheiten ist die Milz bereits öfters als Herd der Blutbildung getroffen worden, so bei Variola von GOLGI, DOMINICI und E. WEIL, bei Diphtherie von SIMON, NAEGELI und FISCHER, bei Malaria von JANCSO, bei Lues von KIMLA.

Die **Erythropoëse der Leber** ist bisher beobachtet beim Tier bei experimenteller Blutgiftanämie von ERICH MEYER und HEINECKE und beim Embryo in späteren Stadien nach Infektionskrankheiten des Muttertieres von NATTAN-LARIER. Beim Menschen ist sie nachgewiesen bei perniziösen und schweren Anämien (ENGEL, ERICH MEYER und HEINECKE, bei Osteosklerose (ASKANAZY), bei Kinderanämien (LUZET, NAEGELI, SOROCHOWITSCH, SWART), bei kongenitaler Lues (ROCCO DI LUCCA, HECKER, ERDMANN, KIMLA und eigene Beobachtungen), bei Knochenmarkscarcinom (KURPJUWEIT), beim Neugeborenen, dessen Mutter an puerperaler Sepsis gestorben (SWART).

Auch in den **Lymphdrüsen** kann Erythropoëse pathologischerweise sich ausdehnen und ist gefunden bei experimenteller Blutungsanämie beim Tier (GRÜNBERG, DOMINICI), bei Kinderanämie (schon STEFFEN und ELBEN wahrscheinlich, NAEGELI, SOROCHOWITSCH, SWART), bei Osteosklerose (RINDFLEISCH), Carcinom des Knochenmarkes (EPSTEIN), bei Variola (E. WEIL, DOMINICI).

In der **Niere** sind wiederholt intrakapilläre Herde der Erythropoëse entdeckt worden, so von SWART bei Kinderanämie und bei kongenitaler Lues.

Selbst im großen Netz haben DOMINICI und SIMON erythropoëtische Herde bei menschlichen Embryonen des 7. und 5. Monats gefunden, wenn die Mutter an schweren Infektionskrankheiten gelitten hatte.

Große Schwierigkeiten bietet die Erklärung, auf welche Weise diese postembryonale Erythropoëse in Leber, Milz und Lymphdrüsen wieder auftreten kann. Manche Autoren nehmen einfach Ausschwemmung von Erythroblasten aus dem Knochenmark, Implantation und Weiterentwicklung in den Kapillaren der erwähnten Organe an, und zwar an Stellen, in denen die Blutzirkulation am langsamsten ist. Dem widerspricht die Erfahrung, daß diese pathologische Erythropoëse in ihrem mikroskopischen Bilde völlig den embryonalen Verhältnissen gleicht. Für letztere kann man aber unmöglich lediglich eine passive Einlagerung annehmen, sondern nur eine aktive lokale R.-Bildung. Eine Ableitung aus Endothelien erscheint mir theoretisch ganz unmöglich und fehlen dafür auch histologische Bilder. Der Appell an die Allmacht der Lymphocyten (PAPPENHEIM) zur Erklärung versagt vollständig; denn es bestehen nicht die geringsten Beziehungen zu den Herden der Lymphopoëse, und die Keimfollikel in Milz und Lymphdrüsen, sowie die lymphatischen Knötchen der Leber weisen gar keine Erythroblasten auf. Vorläufig ist also eine histogenetische Erklärung noch nicht möglich; aber das geht aus diesen interessanten Verhältnissen mit Sicherheit hervor, daß diese histologischen Veränderungen, die ja mit Vorliebe für die Möglichkeit der Entstehung von Erythroblasten aus Lymphocyten verwertet worden sind, gerade das Gegenteil, nämlich die vollständige Unabhängigkeit der Erythropoëse von den Zellen der Lymphocytenbildung beweisen und nun bei genauerem Studium sogar ein Hauptargument gegen diese Lehre geworden sind.

Literatur über pathologische Erythropoëse

von Leber, Milz, Lymphdrüsen usw. (mit Ausschluß der Leukämie).

M. ASKANAZY, Verhandlg. deutsch. path. Gesellsch. 1904. — AUDÉOUD, Revue méd. de la Suisse romande. 1894. — BIZZOZERO u. SALVIOLI, Zentralbl. f. med. Wiss. 1879. — DOMINICI, Arch. de méd. exp. 1900. 1901. 1902; C. R. soc. biolog. 1900. — EHRLICH, Charité-Annal. Bd. 9. 1884. — ELBÈN, Korresp.-Bl. d. württemb. ärztl. Vereins. Bd. 51. 1881. — ELIASBERG, I.-D. Dorpat 1893. — ENGEL, Virch. Arch. Bd. 153. — EPSTEIN, Zeitschrift f. klin. Med. 1896. Bd. 30. — ERDMANN, D. Arch. f. kl. Med. 1902. Bd. 74. — FOÀ u. CARBONE, Zieglers Beitr. Bd. 5. 1889. — FREYER, I.-D. Königsberg 1872. — FRESE, Deutsch. Arch. f. kl. Med. Bd. 68. 1900. — GOLGI, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1874. — GRÜNBERG, I.-D. Dorpat 1891. — HECKER, 1898. Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 61. — HEINZ, Virch. Arch. 168. 1902. — HIRSCHFELD, Fortschritte d. Medicin. 1901. — HOWELL, Journal of Morph. 1890. — JANCSO, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 60. 1897. — KAST, Münch. med. W. 1902. S. 1673; Deutsch. Arch. Bd. 76. 1903. — KIMLA, Wiener med. W. 1905. — KURPJUWEIT, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 80. 1904 u, Bd. 77. 1903. — LUCE, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 77. 1903. — LUZET, Thèse. Paris 1891. — NAEGELI, Korresp.-Bl. f. Schw.

Ärzte. 1904. — Nattan-Larier, Thèse. Paris 1901. — Nauwerk u. Moritz, Deutsch. Arch. Bd. 84. 1905. — Neumann, Zeitschrift f. kl. M. Bd. 3. 1881. — Oppel, Zieglers Zentralbl. Bd. 3. 1892. — Pellacani u. Foà, Intern. Beitr. zur wiss. Med. Berlin 1891. — Retterer, C. R. soc. biol. Paris 1901. — Rindfleisch, Virch. Arch. Bd. 17. 1879. — Rocco di Lucca, Journal internat. des sciences méd. de Naples 1884. — Simon, Journal de phys. et path. gén. 1903; Presse médic. 1901. 1902. — Sorochowitsch, I.-D. Zürich 1904. — Steffen, Jahrb. f. Kinderk. Bd. 28. 1888. — Swart, Virch. Arch. Bd. 182. — Tizzoni, Arch. ital. de biolog. 1882. — Van der Stricht, Bull. acad. royale de Belgique. 1897. — E. Weil, Thèse. Paris 1900. — Winogradoff, nach Litten. Nothn. Sammlg. S. 271. — A. Wolff, Berl. kl. W. 1902; Zeitschrift f. kl. Med. Bd. 45. 1902.

Die weißen Blutkörperchen, Leukocyten.

Schon die älteren Autoren hatten erkannt, daß es verschiedene Arten von Leukocyten gibt. So hat ja schon Virchow die Lymphocyten als besondere Elemente von den gewöhnlichen größeren Blutleukocyten abgetrennt. Später sind besonders die Eosinophilen durch den eigentümlichen Glanz ihrer Granula, die lange Zeit für Fett gehalten wurden, vielen Autoren aufgefallen.

Es ist aber ganz unbestreitbar, daß erst die grundlegenden Arbeiten Ehrlichs mit Hilfe einer so verfeinerten Technik, wie sie überhaupt kein anderes Forschungsgebiet aufweist, die so dringend nötige Klarheit geschaffen haben.

Ehrlich schied die Leukocyten in erster Linie nach ihrer Granulation, benützte aber zur Klassifikation natürlich auch die übrigen morphologischen Momente, vor allem die Kernstruktur. Auch heute kann ein einziges Einteilungsprinzip nicht durchgeführt werden; man ist vielmehr darauf angewiesen, sowohl die Kernform als auch die Granulation und die Größe der Zelle zur Charakterisierung heranzuziehen. Erst durch die Summe einer ganzen Zahl von morphologischen Eigenschaften wird eine Leukocytenspezies charakterisiert und erkannt.

Die einzelnen Leukocytenarten sind morphologisch, biologisch und cytogenetisch so weit voneinander getrennt, daß eine allgemeine Erörterung kaum angeht. Wir sind daher gezwungen, sofort die speziellen Verhältnisse bei jeder Art zu besprechen und können nachher wieder auf gemeinsame Eigenschaften zurückkommen.

I. Die Lymphocyten. (L.)

Die Lymphocyten haben etwa die Größe der roten Blutkörperchen. Der rundliche oder ovale, oft an einer Seite seicht eingekerbte Kern füllt die Zelle zum größten Teil aus, so daß nur ein schmales Protoplasmaband

übrig bleibt. Bei denjenigen Lymphocyten, die als junge Exemplare angesprochen werden, ist der Protoplasmasaum überaus schmal (scheinbar „freie Kerne“ VIRCHOW), so bei den Lymphocyten des Ductus thoracicus. Nicht selten sind größere, nach ihrem Kern von den „großen Mononukleären“ verschiedene Exemplare mit deutlichem breiteren Protoplasma, das dann oft auf einer Seite etwas mächtiger entwickelt ist. Diese L. werden zumeist als ältere Exemplare angesprochen, z. B. von TÜRK, BEZANÇON und LABBÉ.

Der Kern der Lymphocyten hat eine sehr starke Affinität zu allen basischen Farbstoffen. Er zeigt ein plumpes, an die Radspeichenform erinnerndes Chromatingerüst, sowohl bei Färbungen als bei Untersuchungen im ultravioletten Lichte. Bei geeigneter Fixation und Färbung (starke Hitzefixation! Methylenblaufärbung!) gelingt es in allen L. sehr leicht, 1—2 rundlich ovale Kernkörperchen mit sehr deutlicher Nukleoluswand zur Darstellung zu bringen.

Das Protoplasma der L. zeigt bei den meisten Färbemethoden keinerlei Granulation, aber bei Methylenblaufärbung ein überaus zierliches feines Maschenwerk basophiler Substanz, oft mit Verdickungen an den Knotenpunkten des Netzwerkes. Gegen den Kern zu ist das Reticulum stets schwächer ausgeprägt. Bei ungenügender Ausbreitung der Zellen erscheinen dann diese Verdickungen als Granula, wovon natürlich keine Rede sein kann. Bei Färbungen nach dem ROMANOWSKYschen Prinzip, z. B. bei GIEMSA-Färbung enthält ein Teil der Lymphocyten azurophile rote Körnchen, deren Zahl zumeist gering ist, aber erheblich schwankt. Sie werden von den meisten Autoren nicht als echte Granula, sondern als Alterserscheinungen aufgefaßt.

Mit den anderen EHRLICHschen Granulationen (eosinophile, neutrophile, basophile) können diese Körnchen entschieden nicht in Parallele gesetzt werden, weil sie höchstens in einem Drittel der L. vorkommen, fast stets überaus spärlich auftreten und sich somit ganz wesentlich und prinzipiell unterscheiden. Anfänglich sind azurophile Granula in den Blutbildungsorganen vermißt worden, PAPPENHEIM hat sie aber auch dort, selbst im Knochenmark, nachgewiesen.

In neuester Zeit hat SCHRIDDE bei besonderer Technik (siehe S. 17) in allen Lymphocyten Granula zur Darstellung gebracht. GRAWITZ will dieselben nicht als präformierte anerkennen, weil im ultravioletten Lichte die L. zwar deutlich granulären Bau, aber keineswegs so grobe Körnchen aufweisen. Er denkt deshalb an Fällungsprodukte im Protoplasma, erzeugt durch die besondere Technik. Jedenfalls sind es die von SCHRIDDE entdeckten Körnchen wert, daß sie aufs sorgfältigste studiert werden, wenn wohl auch vorläufig ein bestimmtes Urteil noch nicht gegeben werden kann.

Im Triacidpräparate erkennt man L. an dem bläulich-grünen runden oder leicht ovalen Kern und an dem blassen oder (stärkere Hitzefixation!) schwach rosafarbenen Protoplasmasaum.

Bei reiner Methylenblaufärbung nimmt bei schwacher Erhitzung (ca. 130°) der Kern intensive Blaufärbung an, bei Fixation unter höherer Temperatur (einige Sekunden bei ca. 150°) aber erweist sich jetzt das Protoplasma in seinem Netzwerk als stärker basophil als der nun ganz blasse Kern, dessen Nukleolen dafür jetzt aufs deutlichste hervortreten.

Bei Pyronin-Methylgrünfärbung ist das Protoplasma tief leuchtend rot, der Kern blau, das Kernkörperchen rot.

Bei Giemsa-Färbung erweist sich das Protoplasma tief blau, der Kern blau-violett.

Zu all diesen färberischen Verhältnissen kommen die bereits geschilderten Beziehungen zwischen der Größe des Kernes und dem Protoplasma, dann die Zellgröße von 7—9 μ (diese freilich nur für die kleine Form) als wichtige Erkennungszeichen hinzu. Aus der Zellgröße kann die Diagnose Lymphocyt mit Leichtigkeit auch im ungefärbten Präparate wie bei der Kammerfärbung gestellt werden.

Schon physiologisch schwankt die Größe der Lymphocyten, die Breite des Protoplasmas und die Affinität des Kernes zu basischen Farbstoffen nicht unbedeutend, wie dies Sahli (Untersuchungsmethoden) besonders hervorhebt. Es hängt dies wohl zum Teil vom Alter der Zelle ab. Man hat allen Grund, ältere Exemplare zu diagnostizieren, wenn das Protoplasma breiter und das Reticulum geringer basophil sind und der Kern sich blasser färbt (letzteres nach Türk). Diese uns übrigens noch nicht genügend klaren Verhältnisse sind zum Teil wenigstens, so besonders die Zellgröße, auch von der Dünne der Blutschicht, also von Quetschungserscheinungen abhängig. Ältere Zellen erliegen wohl besonders leicht schon einem mäßigen Drucke.

Die Lymphocyten enthalten nie auch nur die Spur einer neutrophilen (oder eosinophilen oder basophilen) Granulation; sie zeigen auf dem erwärmten Objekttisch nur sehr geringe Lokomotion, größer ist dieselbe nach Askanazy bei den Zellen der Lymphdrüsen. Niemals besitzen Lymphocyten, auch wenn sie viele Tage in Exsudaten vorhanden gewesen und also gewiß alle Zeit zur Reife gehabt haben, autolytische oder oxydierende (Guajakreaktion!) Fermente. Kleine Lymphocyten sind auch nie Phagocyten; aber dennoch spielen sie zweifellos bei der Abwehr der Mikroorganismen eine höchst wichtige Rolle, wie z. B. aus den Untersuchungen Bartels hervorgeht, der die Abschwächung der Virulenz von Tuberkelbazillen durch Vermischung mit Lymphocyten beobachtet hat. Die größeren älteren Formen sind die Makrophagen, welche totes Zellmaterial, Leukocyten, R., Pigment, aber unter Umständen auch Mikroben,

so besonders diejenigen der chronischen Infektionskrankheiten, Tuberkulose, Lepra, Rotz usw. in sich aufnehmen. Zweifellos entspricht der biologische Begriff Makrophag indessen nicht einer einzigen Zelle allein und kommen außer den Lymphocyten auch Endothelien und andere Zellen in Betracht.

Sehr lebhaft in Diskussion steht heute die Frage der Emigrationsfähigkeit der Lymphocyten, die natürlich durch die vorhandene amöboide Bewegung allein noch nicht bewiesen ist. Während Ehrlich diese Diapedese bestritten, ja überhaupt nur eine passive Ausschwemmung der L. angenommen hat, treten heute viele Forscher (Jolly, A. Wolff, Dominici, Helly, Schwarz, Maximow, K. Ziegler, Pröscher, Schridde, Orth) für aktive Emigration auch der Lymphocyten ein, weil sie in vielen Exsudaten dominieren, z. B. die Zellen der tuberkulösen Meningitis und der käsigen Pneumonie darstellen, und weil jetzt auch L. in der Gefäßwand gesehen worden sind (Schridde, Mosse). Es wird bei der Erörterung der histioiden Leukocyten und der Entzündung genauer auf diese Verhältnisse eingetreten.

Mag vorläufig eine sichere Entscheidung darüber noch ausstehen, so zwingen doch die klinischen Studien zu der Annahme, daß auch die L. nicht passiv, sondern aktiv durch vermehrte Funktion ihrer Bildungsorgane in größerer Zahl ins Blut treten, eine Annahme, die ich zuerst durch die beim Abdominaltyphus vorhandenen Schwankungen der L. bewiesen habe. Die bedeutende Lymphocytenvermehrung in den späteren Stadien dieser Krankheit kann unmöglich bloß durch stärkere passive Ausschwemmung erklärt werden; denn eine erhöhte Zahl findet sich auch unter den schwersten Störungen des Allgemeinzustandes. Sie entspricht hier einer frühzeitigen Erholung des lymphatischen Systems, während die funktionelle Schwäche des myeloiden Gewebes noch andauert.

Die Lymphocyten entstammen dem lymphatischen System und wenigstens normalerweise in erster Linie den Lymphdrüsen und den lymphatischen Bildungen der Milz (Follikel). Es ist zweifelhaft, ob die im Organismus vielfach vorhandenen kleinen und größeren Lymphocytenherde, z. B. der Tonsillen, der Darmwände usw., wirklich L. auch ins Blut befördern oder nur lokal tätig sind. Dagegen nimmt die große Mehrzahl der Autoren (auch Ehrlich, im Gegensatz zu früher) die Existenz lymphatischer Bildungen im Knochenmark an. Jedenfalls sind sie aber hier, wenn sie überhaupt existieren, was mir noch durchaus nicht erwiesen scheint, normal von sehr geringem Umfang. So ist es doch äußerst auffällig, daß die normale Anatomie Lymphgefäße des Knochenmarkes nicht kennt. Unter Umständen findet man im Mark zwar massenhaft L.-ähnliche Zellen, die aber von mir wie von vielen Autoren nicht dem lymphatischen, sondern dem myeloiden Gewebe zugezählt werden. Siehe Myelo-

blasten S. 116. Auf Knochenmarksschnitten von Menschen und Tieren kann ich wenigstens bisher lymphatische Bildungen nicht entdecken.

Die L. machen ca. 22—25 % der Blutleukocyten aus; ihre absoluten Werte schwanken also zwischen 1500—2000.

In Krankheiten kommen große Abweichungen vor. Ins Ungemessene trifft man Vermehrungen bei lymphatischer Leukämie, auch bei Lymphomatosen (Pseudoleukämie) können ansehnliche Zahlen vorliegen. Bei den meisten Infektionskrankheiten ist anfänglich eine starke Reduktion, später häufig eine Erholung und zuletzt eine absolute Zunahme zu konstatieren. Sehr gewöhnlich ist die postinfektiöse ansehnliche Vermehrung, z. B. bei Typhus, Malaria. Hierher gehört wohl auch die Zunahme bei Keuchhusten, die hier, wie bei Typhus, lange vor dem Ablauf des Leidens einsetzt. Physiologisch ist die reichliche Zahl der L. des kindlichen Blutes (bis 70 %). Auch von Verdauungslymphocytose wird gesprochen; doch ist diese nicht unbestritten.

Literatur über Lymphocyten

besonders über Struktur, Granula und Emigrationsfähigkeit.

Almkvist, Virch. Arch. Bd. 169. 1903. — Askanazy, Zieglers Zentralbl. 1905 (viel Literatur!). — Biedl u. Decastello, Pflugers Arch. Bd. 86. — Erben, Zeitschr. f. kl. Med. 1900. — Einhorn, I.-D. Berlin 1884. — v. Frey, Kongreß f. innere Med. 1892. — Gulland, Lancet 1904. — Helly, Zieglers Beitr. Bd. 37. Wien. kl. W. 1902. Nr. 38. — Hirschfeld, Berl. kl. W. 1901. Nr. 40. — Israel, Berl. kl. W. 1905. — Levaditi, Virch. Arch. Bd. 180. — Mosse, Jahrbuch f. Kinderh. 1902; Zeitschrift f. kl. M. 1903. — Michaelis u. Wolff, Virch. Arch. Bd. 167. D. m. W. 1901. Nr. 38. — Naegeli, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 67; Deutsch. m. W. 1900. — Orth u. Speroni, Deutsch. m. W. 1906. S. 92. — Pappenheim, Virch. Arch. Bd. 159. 165. 166; Fol. haem. 1904. 406. 693. — Pröscher, Virch. Arch. Bd. 179. — Schridde, Münch. m. W. 1905; Zieglers Zentrbl. 1905. — Schwarz, Wien. kl. W. 1904. Nr. 44; Virch. Arch. Bd. 179. — Wolff, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 45. 1902 u. Bd. 52. 1904; Berl. kl. W. 1901 u. 1904; Wolff u. Torday, Berl. kl. W. 1904. Nr. 49. — Wlassow u. Sepp, Virch. Arch. Bd. 176.

II. „Große mononukleäre Zellen" und „Übergangsformen".

Die von Ehrlich als „große mononukleäre Zellen" bezeichneten Leukocyten sind große Gebilde, 12—20 μ, sehr leicht quetschbar und lädierbar, haben einen chromatinarmen, daher bei Kernfärbungen blassen Kern, der sehr plump aussieht und unregelmäßige Kontur infolge verschiedener Einbuchtungen aufweist, während größere Lymphocyten einen runden oder ovalen Kern beibehalten. Das Protoplasma ist breit und an einzelnen Stellen stärker entwickelt, ein basophiles Reticulum ist vorhanden, aber weniger

deutlich als bei den Lymphocyten. Bei Methylenblaufärbung fand ich nur sehr selten Nukleolen. Azurgranula kommen wie bei den L. vor. Bei sehr gutem Triacid (Dr. GRÜBLER, Leipzig), das noch nicht lange im Gebrauch steht, kann man wenigstens in pathologischen Fällen ohne Schwierigkeit neutrophile Granula nachweisen[1], auch ohne daß Myelocyten im Blute vorkommen.

Die sogenannten Übergangsformen unterscheiden sich durch geringere Zellgröße, viel stärker gelappten Kern, der gewöhnlich sich dunkler färbt, während das Protoplasmareticulum weniger deutlich ist. Neutrophile Granula können sofort nachgewiesen werden. Sie sind stets sehr fein, liegen manchmal nur auf einer Seite des Kernes, während der übrige Protoplasmarand sich bei Triacid diffus rosa im Tone der neutrophilen Granulation tingiert.

Fast alle Autoren fassen beide Zellformen zusammen und betrachten die Übergangsformen als die älteren Individuen, deren Kern bereits eine weitergehende Lappung erfahren hat. EHRLICH sah in den beiden Formen mit Wahrscheinlichkeit Knochenmarksabkömmlinge, Mittelstadien zwischen ungranulierten Markzellen und den gewöhnlichen polymorphkernigen Neutrophilen des Blutes. Es wären alsdann unfertige Elemente, die ihre Entwicklung im Blut vollenden.

Es gelingt indessen nur selten und wohl nur unter pathologischen Verhältnissen, einigermaßen überzeugende Übergänge zu Neutrophilen zu entdecken; auch ist die normalerweise erfolgende Entsendung einer so unreifen noch hinter den Myelocyten zurückstehenden Zellspezies schwer zu verstehen.

Manche Autoren halten daher auch diese Zelle für eine reife in sich abgeschlossene Zellart, so PAPPENHEIM, der Mononukleäre wie Übergangsformen als ältere Individuen von (großen) Lymphocyten betrachtet und sie aus den lymphadenoiden Geweben herleitet. Dagegen muß ich mit STERNBERG geltend machen, daß Übergänge von großen L. zu typischen „Mononukleären" nicht existieren oder nur mit Zwang konstruiert werden können. Auch fehlen sie bei der makrolymphocytären Leukämie. TÜRK dagegen denkt an ein besonderes aberierendes, rudimentäres Leukocytensystem. Das wäre in der Tat eine glückliche Lösung; aber wo ist die Stätte dieses Systems?

In der Tat ist es sehr schwer, über die in Rede stehenden Zellen zur Klarheit zu kommen, und gelten sie allgemein als die bête noire der Hämatologie. Dies stimmt auch für die Abstammung. Manche Autoren möchten die Zellen von der Milz herkommen lassen und weisen auf die Ähnlichkeit

---

[1] Dies ist viel zu wenig bekannt, gelingt aber nur bei ganz frischem tadellosem Triacid.

mit den Pulpazellen hin, womit natürlich noch wenig bewiesen ist. Auch sind sie schon kurze Zeit nach Milzexstirpation beim Menschen vermehrt. EHRLICH verweist sie auf das Knochenmark, wo sie in der Fülle der Zellen wenig hervortreten.

Alle Autoren, die von der Spezifität der Leukocytenarten nichts wissen wollen, betrachten diese Zwischenformen als die Übergangsbilder zwischen Lymphocyten und Polymorphkernigen; allein diese Anschauung wird heute fast ganz allgemein als unhaltbar erklärt.

Nach eigener Anschauung handelt es sich um reife Zellen, die aber nicht zum lymphatischen Gewebe gehören; denn dieses weist keine neutrophil granulierte Gebilde auf. Auch geht die Kurve der „Mono- und Übergangsformen" unter dem Einfluß der Krankheiten keineswegs den Lymphocytenschwankungen, wohl aber sehr häufig den Neutrophilen parallel. Der Ableitung aus der Milz widerspricht meine Erfahrung, daß die Exstirpation der normalen Milz bei Milzcyste die rasche Zunahme dieser Zellen verursacht. So kann man nur mit EHRLICH auf das Knochenmark und das myeloide Gewebe zurückkommen, das ja zum mindesten unter normalen Verhältnissen allein neutrophil granulierte Zellen erzeugen kann. STERNBERGS Ableitung aus histioiden Adventitiazellen würde ich sofort und mit Freuden akzeptieren, wenn dafür Beweise gegeben werden können.

Die großen Mononukleären werden gewöhnlich als die Makrophagen angesprochen. Doch erscheint es mir überaus zweifelhaft und jedenfalls ganz unbewiesen, daß die hier in Rede stehenden Blutzellen mit ihrem eigenartigen Kerne mit den Makrophagen der Gewebe identisch seien. Letztere halte ich vielmehr für ältere Lymphocyten[1] und Endothelien.

In Krankheiten trifft man mitunter Vermehrung der „großen Mononukleären", mitunter der „Übergangsformen", besonders bei neutrophilen Leukocytosen. Gewöhnlich werden trotzdem beide Gruppen zusammengezählt. Im normalen Blut machen sie ca. 3—5 %, also 200—400 im Kubikmillimeter aus. Ausgesprochene Vermehrung zeigen Malaria, Masern und Rubeolen, besonders aber Variola!

III. Die neutrophilen polymorphkernigen Leukocyten. (N.)

Diese Zellspezies hat eine Größe von 9—12 μ, einen schlanken gewundenen Kernstab, der nur einen kleinen Teil der Zelle ausfüllt und eine feine, sehr reichlich vorhandene Granulation. Im ungefärbten Blutprä-

[1] Diese werden freilich oft mit großen Mononukleären verwechselt oder unrichtigerweise zusammengeworfen, weil in der Tat die Abgrenzung schwer und nur an tadellosen Präparaten möglich ist.

parat erkennt man die N. schon sehr leicht an den Kernverhältnissen, besonders aber an der sehr feinen, mattglänzenden Körnelung, die in solchen Nativpräparaten sich stets als etwas prinzipiell Verschiedenes von der eosinophilen Granulation abhebt, ja sogar weit besser als bei allen Färbungen. Im ultravioletten Licht erscheint der Kern weniger scharf eingeschnürt, doch ist seine Kontur gewiß durch die Überlagerung mit so reichlicher Granulation verwischt. Ferner lassen die Kerne das ultraviolette Licht viel stärker durch als die Lymphocytenkerne, obwohl diese bei Kernfärbungen nicht wesentlich dunkler ausfallen. GRAWITZ nimmt daher aus diesen Befunden wohl mit Recht eine chemische Differenz an.

Bei guter Kernfärbung bildet das Chromatin kräftige Schlingen, ohne daß man Nukleolen je erkennen könnte. Das Protoplasma erweist sich als oxyphil; nur bei jugendlichen Formen mit noch geringer Kernpolymorphie tritt das Protoplasmareticulum in schwacher Basophilie hervor. Pathologisches Blut bei Leukocytosen kann das Netzwerk viel schärfer zeigen. Die Granulation nimmt aus einem Gemisch von sauren und basischen Farbstoffen nur die neutrale Verbindung auf. Sie färbt sich daher am besten mit EHRLICHS Neutralgemisch, dem Triacid. Hier erscheint sie bei normaler Fixation rotviolett, bei stärkerer Hitzefixation rot. Die Granulation färbt sich natürlich auch mit dem eosinsauren Methylenblau und den Färbungen nach dem ROMANOWSKY-Prinzip, also nach JENNER violett, bei GIEMSA rotviolett. Gleichwohl hat die reife neutrophile Granulation fast Tendenz, saure Farbstoffe an sich zu reißen, und es genügt auch schon die stärkere Hitzefixation, diese Tendenz so zu verstärken, daß jetzt auch durch Eosin die Granulation gefärbt wird. Schon bei Eosin-Methylenblaufärbung kann man mitunter eine Tinktion der Granula erzielen. Aus all diesen Verhältnissen geht hervor, daß es sich nicht um eine ganz streng chemisch-neutrale Körnelung handeln kann; aber zweifellos ist keine Beziehung zu den eosinophilen Granula vorhanden. Die physikalischen Unterschiede ermöglichen doch spielend die Trennung. Jugendliche Granulation zeigt in einzelnen Körnchen öfters dagegen eine deutliche Basophilie, z. B. bei JENNER-Färbung oder bei einer Methylenblaufärbung. Dies ist aber eine allgemeine Eigenschaft unreifer Granula. Auch außerdem färben sich die Granula manchmal nicht ganz gleich, besonders sind sie bei GIEMSA und ROMANOWSKY unter sich etwas verschieden. Gleichwohl muß die neutrophile Körnelung, namentlich wegen ihrer physikalischen Verhältnisse, als etwas durchaus Einheitliches aufgefaßt werden, und muß jeder Versuch wie von ARNOLD und seiner Schule und von MAY und GRÜNWALD, das spezifische der Granulation zu leugnen und die klaren Grenzen wieder zu verwischen, aufs allerentschiedenste zurückgewiesen werden. Es haben auch diese Bestrebungen vor dem Forum der Klinik, das WEIDENREICH,

ebenfalls als Gegner EHRLICHS, anruft, gänzlich Fiasko gemacht. Wie TÜRK mit Recht hervorhebt, haben wir hier keine tote Masse, sondern ein Ding, das lebt, vor uns, das deshalb auch je nach verschiedener Lebenstätigkeit sich etwas verschieden zeigen darf. Übrigens sind diese Variationen immerhin nur unerhebliche und beruhen zum Teil auf Differenzen in der Fixation und besonders in der Entfärbung, vielleicht also auf physikalisch-chemischen Abweichungen.

Bei Triacidfärbung ist manchmal der Farbenton der neutrophilen Granula nicht stark von demjenigen der eosinophilen entfernt. Dies gilt besonders für stärkere Hitzefixation aus dem obenerwähnten Grunde. Ein besseres Kriterium zur Unterscheidung der beiden Körnelungen bildet dann die Größe der Granula, neutrophile sehr fein, eosinophile weit größer und gröber.

In Triacidpräparaten sieht man oft schwärzliche zackige Körnchen auf den Kernen der Neutrophilen, ebenso aber auch auf den Kernen der anderen Leukocyten. Es handelt sich hier um Farbstoffniederschläge. Frisches Triacid zeigt sie nie; ältere Lösungen geben sie vielfach. Es sind das die NEUSSERschen perinukleären Granula. Irgend ein diagnostischer Wert kommt ihnen nicht zu. Früher hatte NEUSSER an Beziehungen zur harnsauren Diathese gedacht.

Die Neutrophilen machen ca. 65—70% der Blutleukocyten des Erwachsenen aus, also zwischen 4500—5000 im Kubikmillimeter. Sie sind vor allem das labile Element, das schon physiologisch erhebliche Schwankungen zeigt. So sieht man Vermehrungen nach der Hauptmahlzeit, nach körperlichen Anstrengungen, nach Bädern, in der Gravidität, bei Stillen usw. — Unter pathologischen Bedingungen bilden sie oft das Hauptkontingent der Leukocytosen, z. B. bei Entzündungen, Eiterungen, Sepsis, Pneumonie, seltener und ebenfalls diagnostisch wertvoll ist eine Verminderung der N., z. B. bei Typhus, Morbilli, perniziöser Anämie.

Die N. zeigen lebhafte amöboide Bewegung und sind leicht bei Entzündungen während ihres Austrittes aus den Kapillaren zu überraschen. So sind sie das dominierende Element des Eiters. Sie treiben ausgesprochene Phagocytose und sind die Mikrophagen, indem sie die Erreger der akuten Infektionskrankheiten, die Mikroben, in sich aufnehmen. Die Neutrophilen sind ferner vielleicht auch die Träger der Antitoxine und baktericiden Substanzen; sie enthalten im weiteren oxydierende Fermente und bläuen die Guajaktinktur. Besonders auch sind sie im Besitze peptischer und autolytischer Fermente, und daher imstande, Gewebspartien einzuschmelzen. Bei größerer Zahl der N. in der Zirkulation (etwa von 20 000 an) erhält man positive Guajakreaktion des Blutes. Die polymorphkernigen N. enthalten bei vitaler Färbung ohne Ausnahme jodempfindliche Substanzen (siehe S. 58).

Die alleinige Abstammung der N. aus dem Knochenmark wenigstens unter normalen Bedingungen, ist absolutes Gesetz. Kein anderes Organ hat sonst Zellen mit neutrophiler Granulation. Hier entstehen sie in der

Regel aus Myelocyten, bei größerem Bedarfe auch aus ungranulierten Vorstufen der Myelocyten.

Literatur, besonders über die neutrophile Granulation, siehe S. 124 ff.

IV. Die eosinophilen Zellen. (Eos.)

Diese Spezies ist ungefärbt durch die grobe, das Licht stark brechende Zellgranulation erkennbar, so daß man die Körnchen wegen ihres Glanzes früher allgemein als Fett angesehen hat. Der Kern ist polymorph, kleeblattartig, weniger zerteilt als derjenige der N. und auch bei Kernfärbungen viel blasser, mithin durchaus spezifisch verschieden, so daß der Geübte eosinophile Zellen sogar ohne Granulafärbung erkennen kann. Das Protoplasma zeigt normal kaum Spuren des in der Jugend deutlich basophilen Reticulums. Die Granulation hat sehr starke und im normalen Blut konstante Affinität zu sauren Farbstoffen; Triacid färbt sie leuchtend rot, bei starker Hitzefixation orangegelb; ebenso tingieren sich die Körner bei Eosin-Methylenblaufärbungen (Jenner, Giemsa usw.) intensiv rot. Jodophile Substanz ist in Eosinophilen nur ganz selten zu entdecken.

Eos. Z. sind im normalen Blute zu 2—4% also zwischen 100—200 im Kubikmillimeter vorhanden. Pathologische Vermehrungen kommen oft vor.

Folgendes sind die wichtigsten Affektionen, bei denen eine erhebliche Vermehrung der Eos. Z. beobachtet wird.

1. Myeloide Leukämie. Sehr oft ist der Prozentsatz auf 4—6 und noch mehr erhöht. In anderen Fällen trifft man normale Prozentzahlen; aber der absolute Wert ist deshalb doch außerordentlich gesteigert, weil die Leukocytenzahl enorm ist.

Selten kommen myeloide Leukämien ohne Eosinophile vor: Atypische Leukämie, siehe diese!

2. Scarlatina ist die einzige akute Infektionskrankheit bakteriellen Ursprungs, bei der auf der Höhe des Prozesses eine oft enorme Eosinophilie vorkommt. 500—1000—3000! eosinophile Zellen. Man hat wegen dieses abweichenden Verhaltens direkt daran gedacht, es könnte Scharlach vielleicht nicht durch Bakterien hervorgerufen sein.

3. Helminthiasis in allen Formen. Oxyuris, Trichocephalus, Ascaris, Tänien, Botriocephalus, Ankylostomum, Filaria, Anguillula, Echinokokkus, Bilharzia, vor allem aber Trichinosis machen ansehnliche und starke Zunahmen der Eos. Zellen.

4. Asthma bronchiale, Heufieber, Emphysem erzeugen beträchtliche Eosinophile zur Zeit des Anfälle. Auch im Sputum kommen ganze Klümpchen acidophiler Zellen dann zum Vorschein.

5. Hautkrankheiten wie Pemphigus, Dermatitis herpetiformis, Quecksilberdermatitis, Urticaria, Prurigo, Ekzeme usw. steigern die Werte der Eosinophilen oft ganz außerordentlich.

6. Neurasthenie zeigt sehr gewöhnlich Eosinophilie. Auch bei nervösen Durchfällen habe ich bis zu 10% Eos. Z. im Blut gefunden und dadurch die von anderer Seite gestellte Diagnose einer chronischen Perityphlitis ausgeschlossen.

7. Postinfektiöse Eosinophilie in der Rekonvaleszenz fast aller Infektionskrankheiten. Nach Typhus z. B. bis 1200—1500 Eosinophile.

Verminderungen werden beobachtet bei schwerer Knochenmarksinsuffizienz, selbst wenn das Grundleiden an sich Vermehrung bedingt hätte, wie Helminthiasis, aus dem gleichen Grunde bei perniziöser Anämie und bei fast allen fieberhaften Infektionskrankheiten auf der Akme des Prozesses, vor allem bei Typhus, Pneumonie, Masern, Sepsis, akuten Eiterungen usw.

In jugendlichen Eosinophilen zeigen einzelne Granula eine deutliche basophile Quote, sie werden daher blau bei ROMANOWSKY-Färbungen und kupferrot statt rotgelb bei Triacid. Dies beobachtet man häufig bei Leukämie, nie indessen in normalem Blute.

Die Abstammung der Eosinophilen aus dem Knochenmark ist allgemein zugegeben. Mitosen werden dort getroffen und die Zahl acidophiler Zellen nimmt bei Bluteosinophilie im Marke ungeheuer zu Vielfach wird eine histiogene Genese in der Haut und in Schleimhäuten außerdem noch als möglich angesehen. Dies kann ich nur unter seltenen hochgradig pathologischen Bedingungen zugeben, nicht aber z. B. beim Bronchialasthma. Hier fehlen bisher alle sicheren Beweise für histiogene Bildung, und die im Sputum häufigen mononukleären Zellen sind Degenerationsformen, keine Jugendstadien, wie schon der verklumpte, kein deutliches Chromatingerüst aufweisende Kern beweist.

Die schon früher von einzelnen Autoren und jetzt neuerdings von WEIDENREICH behauptete Entstehung eosinophiler Granula durch Hämoglobinaufnahme ist nicht haltbar.

Sehr wahrscheinlich entstehen die CHARCOT-NEUMANNschen Kristalle aus den eosinophilen Zellen; denn man findet sie überall, wo die acidophilen Leukocyten vermehrt sind.

Die Eosinophilen zeigen Emigration aus den Kapillaren, Phagocyten sind sie aber wohl nur sehr selten. Sehr wahrscheinlich spielen sie eine wichtige Rolle bei der Abwehr des Organismus gegenüber tierischen Parasiten; dann wird ihre Zahl bei Epithel- und Erythrocytenuntergang so häufig vermehrt, daß man auch hier an eine bestimmte Funktion der acidophilen Zellen denkt.

Literatur. Spezielle Studien über Eos. Z.

Bloch, Deutsch. m. W. 1903 (bei Parasiten). — Bogdanoff, Physiologiste russe, Vol. I. 1898. — Ehrlich, 1904. Naturforscher-Versammlg. — van Embden, Ref. Münch. m. W. 1902. — Fuchs, Deutsch. Arch. Bd. 63. 1899. — Hildebrandt, Münch. m. W. 1904 (Sputum). — Kautsky, Zeitschrift f. kl. M. 1904. Bd. 52. — K. Meyer, I.-D. Rostock 1904 u. separat i. Buchhandel. Monographie. — H. F. Müller u. Rieder, Deutsch. Arch. Bd. 48. — Opie, Americ. Journ. 1904. S. 217. 477. 988. — Pappenheim, Fol. haem. 1905. S. 166. — Pröscher, Fol. haem. 1905. S. 543. — Reckzeh, Deutsch. Arch. Bd. 77. — Stäubli, Münch. m. W. 1905. Nr. 43 (exp. Trichinosis). — Sultan, Deutsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 82. 1906. Literatur! — Wolff, Zieglers Beitr. Bd. 28. 1900. — Zappert, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 23. 1893. — Siehe ferner im speziellen Teil die Besprechungen von Asthma bronchiale, Helminthiasis usw. Ferner die Literatur S. 178 ff.

V. Die Mastzellen. (Ma.)

Die Mastzellen sind gleichfalls polymorphkernig, zumeist kleinere (ca. 10 μ) Elemente und im Besitz einer groben, nicht lichtglänzenden, ausgesprochen stark basophilen und sehr leicht wasserlöslichen Granulation. Wegen ihrer Kleinheit sind die Ma. oft nicht platt gedrückt und daher ist der Kern nicht klar ausgebreitet. Wo dies aber der Fall ist, da zeigt sich eine eigenartige kleeblattähnliche Kernstruktur, die wiederum von allen bisherigen verschieden ist. Dabei ist der Chromatinreichtum nicht bedeutend, der Kern erscheint bei der Färbung blaß. Das Protoplasma färbt sich fast gar nicht, zeigt nur minimale Residuen eines früher vorhandenen basophilen Reticulums. Die Granula sind grob, nicht sehr zahlreich, stark basophil und färben sich mit blauen Farbstoffen wie Methylenblau oder Thionin (sofern eine Spur Azur vorhanden) metachromatisch violett. Wegen der starken Wasserlöslichkeit erscheinen bei den meisten Färbungen (außer bei Jenner, wo Methylalkohol fixiert) die Granula häufig in den abenteuerlichsten verschwommenen und zusammengeflossenen Gestalten (die Hämamöben der Leukämie von Löwit!) und sind zur guten Darstellung stark alkoholische Lösungen der färbenden Base nötig. Sehr gut ist auch die Methylenblau-Jod-Färbung von Türk.

Bei Färbungen, die Ma. nicht darstellen, wie Triacid, kann die Granulation oft trotzdem als negative erkannt werden.

Die normale Zahl der Ma. beträgt ca. ½% = 50 im Kubikmillimeter. Starke Vermehrungen kommen bei Hautkrankheiten, besonders aber bei myeloider Leukämie vor. Die aktive Emigration der Ma. ist unbestritten.

Die Funktion der Mastzellen ist zweifellos auch eine besondere, aber noch nicht genauer bekannt. Die normale Bildungsstätte der Blutmastzellen ist das Knochenmark. Eine histiogene Genese in der Haut wird fast all-

gemein, sogar von EHRLICH, zugegeben; doch sollten dafür die Beweise noch zwingender sein, als sie bisher vorliegen. Die Gewebsmastzellen wurden nur als mononukleär geschildert und von den gleichfalls metachromatisch sich färbenden die Adventitia begleitenden RANVIERschen Klasmatocyten abgeleitet.

Es kann nicht dem geringsten Zweifel unterliegen, daß auch die Blutmastzellen eine reife, vollentwickelte, in ihrer Entwicklung abgeschlossene Zellspezies darstellen.

Literatur über Mastzellen.

FAHR, Virch. Arch. Bd. 179. — HELLER, Deutsch. med. W. 1904. — JOLLY, Compt. R. soc. biol. Paris 1900. — L. MICHAELIS, Münch. m. W. 1902. — MILCHNER, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 37. — NEUMANN, Virch. Archiv. Bd. 122. — PAPPENHEIM, Fol. haem. an verschied. Orten, z. B. 1904. S. 165. — PRÖSCHER, Fol. haem. 1904. S. 638. — TÜRK, Vorlesungen über klin. Hämatologie. 1904; Wien. kl. W. 1900; Kongr. f. inn. M. 1900; Zieglers Beitr. Bd. 30. 1901. — WOLFF, Münch. m. W. 1902; Deutsch. m. W. 1904. Nr. 3. V. B.

PATHOLOGISCH IM BLUTE AUFTRETENDE LEUKOCYTEN.

Unter krankhaften Verhältnissen kann das Blut noch andere Leukocyten aufweisen, und zwar sind genetisch ganz verschiedene Bedingungen imstande, dem normalen Blute fremde Zellen zuzuführen.

1. Es können die normalen Leukocyten aber noch in sehr jugendlichen noch nicht völlig reifen Formen erscheinen, so z. B. typische N., aber noch einzelne Granula basophil, oder charakteristische Eosinophile, aber noch ein Teil der Körner mit basophiler Quote, oder N. mit noch deutlichem basophilen Protoplasmareticulum.

2. Es werden eigentliche, an sich völlig normale, Vorstufen der Blutleukocyten entdeckt, die normal in den blutbildenden Organen bleiben, so die typischen Knochenmarkszellen, die Myelocyten.

3. Es zeigen sich atypische, wirklich pathologische Formen, die nie zum normalen Entwicklungsgang einer Zellform gehören, so N. mit Quellungserscheinungen an den Kernen oder mit ganz abnorm kleinen und mißgestalteten, offenkundig pathologischen Kernen.

I. Myelocyten.

Diese physiologisch im Knochenmark bleibenden und hier dominierenden Zellen können bei zahlreichen Krankheiten im Blute auftauchen. Sie sind dann fast stets abnorm große 15—20 μ messende Zellen mit großem, zumeist blassem, rundem, ovalem oder auch auf einer Seite eingebuchtetem Kern, der bei den gewöhnlichen Methoden keine Nukleolen zeigt. Das

Protoplasma ist zumeist reichlich, oft auf einer Seite besonders breit, und enthält massenhaft sehr feine neutrophile oder grobe eosinophile Granula.

Nicht selten haben noch einzelne Granula eine basophile Quote, die bei den geeigneten Färbungen zum Ausdruck kommt. Außerdem besitzt das Protoplasmareticulum fast stets noch eine deutliche Basophilie, beides Symptome der jugendlichen Zellen. In der Größe der Zelle bestehen starke Schwankungen; auch trifft man, freilich seltener, dunkelkernige Myelocyten.

Eosinophile Myelocyten verhalten sich vollkommen analog. Hier ist die Granulation in der Größe oft sehr verschieden und zeigt ganz besonders häufig die basophile jugendliche Komponente, so daß man in derselben Zelle bei Triacid kupferrote und gelblichrote Körner erkennt.

Mastzellenmyelocyten sind fast stets klein und haben eher wasserbeständige Granulation, die in derselben Zelle die verschiedensten chemischen Affinitäten, z. B. basophil und acidophil, verraten können.

Im allgemeinen entstammen die Myelocyten dem Knochenmark. Hier ist ihre Bildungsstätte; hier beherrschen sie das Feld. Nur bei ganz schweren pathologischen Zuständen (S. 133) können auch in anderen Organen myeloide, dem Knochenmark durchaus entsprechende Komplexe von Myelocyten gefunden werden, die dann sicherlich auch funktionell im gleichen Sinne tätig sind. Einzelne Autoren nehmen ein spärliches Vorkommen von Myelocyten auch für die normale Milz an.

Der Übertritt von Myelocyten ins Blut ist völlig homolog dem Auftreten der kernhaltigen Erythrocyten und kommt also vor:

1. als Anzeichen bedeutend gesteigerter Neubildung,

2. als Symptom einer functio laesa des Knochenmarkes, das unter schweren Intoxikationen und anderen Erkrankungen die Fähigkeit verliert, unreife Zellen von der Blutzirkulation zurückzuhalten.

Man trifft daher neutrophile Myelocyten bei vielen Zuständen abnorm intensiver Knochenmarkstätigkeit, so besonders bei myeloider Leukämie (= krankhafte Wucherung des myeloiden Systems), wo sie die diagnostisch in erster Linie in Betracht fallenden Gebilde darstellen. Dann sieht man sie bei allen hochgradigen Leukocytosen, z. B. bei Eiterungen, bei Pneumonie, Scharlach; aber selbst ohne Leukocytenvermehrung können Myelocyten bei schwerer Läsion ihrer Bildungsstätte im Blute vorkommen, so bei hochgradigen Anämien und schweren Intoxikationen.

Eosinophile und basophile Myelocyten gelangen fast stets nur bei besonders intensiver Neubildung eosinophiler und basophiler Blutzellen ins periphere Blut, vor allem ebenfalls bei myeloider Leukämie. Bei starker Bluteosinophilie, z. B. bei Helminthiasis, können, wenn auch selten, eosinophile Myelocyten auftauchen.

Literatur: Siehe die vorzügliche Arbeit von Schindler, Zeitschr. f. kl. M. 1904. Bd. 54.

II. Große Lymphocyten.

Es handelt sich hier um sehr große rundkernige Lymphocyten mit allen wesentlichen Eigenschaften der gewöhnlich im Blute vorhandenen Lymphocyten.

Bei abnormen Wucherungsprozessen der lymphatischen Organe gelangen oft abnorm große, ungemein blaßkernige Lymphocyten ins Blut. Sie sind mit Methylenblau und Triacid nur sehr schlecht färbbar und werden viel besser mit Hämatoxylin-Eosin oder GIEMSA-Färbung zur Darstellung gebracht. Jetzt erkennt man ihre volle prinzipielle Übereinstimmung mit den gewöhnlichen Lymphocyten. Auch sie haben zumeist schmales Protoplasma, runde, sehr große aber ungemein chromatinarme Kerne und sehr deutliche Nukleolen. Das Protoplasma zeigt bei gelungener Färbung aufs schönste das feine basophile Reticulum. Ab und zu trifft man Umbildungen des Kernes (sog. RIEDERsche Zellen); aber im Gegensatz zu den polymorphkernigen, dem Knochenmark entstammenden Elementen resultiert bei diesen Bildungen nie eine schlanke Kerngestalt, sondern der Kern wird nur durch sehr tiefe Einkerbungen in seiner Gestalt geändert. Diese Zellen sind als junge zarte Gebilde äußerst leicht lädierbar. Schon geringer Druck macht strukturlose Kernklumpen, sog. GUMPRECHTsche Schollen. Daß dies aber im wesentlichen doch Artefakte sind, beweisen die enormen Unterschiede guter und schlechter Stellen im gleichen Präparate, hier fast lauter Schollen, dort keine oder nur sehr wenige.

Bei vielen abnormen Wucherungen des lymphatischen Apparates kommen auch normal große oder nur wenig vergrößerte Lymphocyten im Blute vor, die durch ganz ausgesprochene Chromatinarmut und schlechte Kernfärbung ihre unfertige Natur verraten.

Große Lymphocyten sind viele Zellen der Keimzentren in Lymphdrüsen und Milzfollikeln. Überstürzte Neubildung und abnorme Ausfuhr läßt also auch hier Vorstufen ins Blut gelangen. Zumeist deutet das reichliche Vorkommen der großen Lymphocyten auf besondere Rapidität der Neubildung hin; doch gibt es hiervon Ausnahmen, insofern, als der klinische Verlauf deshalb nicht immer ein sehr akuter zu sein braucht.

Große Lymphocyten in reichlicher Zahl sind vor allem bei lymphatischer Leukämie zu finden, sodann bei jenen Lymphomatosen, die leukämischen Zuständen annähernd gleichwertig sind und sich nur durch relativ geringe Zellausfuhr von Leukämie unterscheiden, daher zur Pseudoleukämie gerechnet werden. Unter den gleichen pathologischen Bedingungen trifft man auch die abnorm chromatinarmen nicht vergrößerten Lymphocyten.

Im Kindesalter kommen größere L. im Blut vor, doch nie derart große Gebilde, wie sie bei den lymphatischen Leukämien auftauchen.

8*

Ganz besonders muß darauf geachtet werden, daß man nicht lediglich gequetschte Lymphocyten für große anspricht.

Während ich also Makrolymphocyten für die Vorstufen der kleinen Blutlymphocyten in Übereinstimmung mit den meisten Autoren ansehe, vertritt STERNBERG die Auffassung, daß es sich bei der großzelligen lymphatischen Leukämie nicht um Vorstufen, sondern um pathologische Formen handle, die der normalen Entwicklung fehlen, ja direkt um **Tumorzellen.** Es liege hier nicht eine Leukämie, sondern eine Leukosarkomatose vor, und die Zellen seien Sarkomzellen, die ins Blut eingebrochen seien. Mit TÜRK kann ich dieser Auffassung nicht beipflichten; denn jede lymphatische Leukämie zeigt, oft in sehr verschiedener und wechselnder Menge diese charakteristischen Typen. Es wäre dann jede lymphatische Leukämie eine Sarkomatose, wogegen doch sehr viele und sehr gewichtige Gründe sprechen, die später erörtert werden sollen.

Soweit kann man etwa STERNBERG schon recht geben, daß bei der großzelligen Leukämie manche dieser Vorstufen einen abnormen pathologischen Charakter haben und also pathologisch veränderte Formen sind; doch brauchen sie deshalb noch nicht gerade Tumorzellen zu sein. Dieser letzteren Auffassung kann ich eben nicht beipflichten. Dagegen handelt es sich bei den übrigen großen Lymphocyten, die man außerdem noch sehen kann, um normale Vorstufen ohne pathologische Entwicklung.

Von „großen Mononukleären" sind die großen L. mit Sicherheit zu trennen nach Kernform und Nukleolen. Hierin bin ich mit STERNBERG vollkommen einverstanden, der hervorhebt, daß Zwischenformen durchaus fehlen. Wenn irgendwo, müßten sie hier bei diesen großzelligen Leukämien und Lymphomatosen entdeckt werden. Zum myeloiden System haben die Makrolymphocyten keinerlei Beziehung, und es wird daher jede Spur neutrophiler Granulation vermißt. Größere ältere L. sind ihnen natürlich nahe verwandt, zeigen aber breiteres Protoplasma mit schwach basophilem Reticulum und ovale oder längliche und nicht ausgesprochen runde Kerne.

Literatur über große Lymphocyten.

PAPPENHEIM, Atlas der menschlichen Blutzellen, Jena. 1905; u. a. a. O. — STERNBERG, Wien. kl. W. 1903. Nr. 48. S. 1344; Verhandlgn. d. deutsch. Path. Gesellsch. 1903; Primärerkrankungen usw. Wiesbaden 1905. — TÜRK, Wien. kl. W. 1903. Nr. 49. S. 1371.

III. Myeloblasten (ungranulierte Knochenmarkszellen).

Die Abstammung der neutrophilen, eosinophilen und basophilen Leukocyten aus ungranulierten Knochenmarkzellen ist allgemein anerkannt und kann keinem Zweifel unterliegen. Bei ganz schweren Alterationen des

Knochenmarkes, vor allem bei myeloider Leukämie bei rapider Verschlimmerung und Erschöpfung, findet man nicht allein Myelocyten im Blute, sondern schon deren ungranulierte Vorstufen und außerdem, was ganz besonders wichtig ist, in großer Zahl alle Übergänge zwischen gekörnten und nicht gekörnten Leukocyten. Dies ist bei myeloider Leukämie besonders häufig, wenn die überstürzte Neubildung oder die eintretende völlige Erschöpfung des Knochenmarkes, z. B. präagonal, in jeder Beziehung unreife Gebilde dem Blute übergibt. Ich habe für diese Elemente den Namen Myeloblasten eingeführt, der mir aus später zu erörternden Gründen weitaus der richtigste zu sein scheint.

Von manchen Autoren sind diese Zellen einfach als Lymphocyten erklärt worden, indem die morphologischen Unterschiede für eine Trennung zu gering seien. Ich kann dies keineswegs zugeben; noch viel mehr aber zwingen biologische Verhältnisse zur schärfsten Trennung gegenüber den Lymphocyten, wie dies später bei der Erörterung der beiden Gewebssysteme, des myeloiden und des lymphatischen, ausführlich dargelegt werden wird.

Für die Darlegung der morphologischen Verhältnisse der Myeloblasten will ich von den Zellen der myeloiden Leukämie ausgehen. Hier, im Blute, sind sie technisch weitaus am besten darzustellen, viel günstiger als auf Knochenmarksausstrich- oder Schnittpräparaten, wie das ja für alle Blutzellen gilt. Außerdem liefert die eingehende Histologie den Beweis, daß das lymphatische Gewebe durch die schrankenlose Wucherung des myeloiden erdrückt worden ist, so daß man also mit der Existenz von Lymphocyten kaum zu rechnen hat. Wie unwahrscheinlich die lymphocytäre Natur der Myeloblasten ist, wenn sie die lymphatischen Bildungen zerstören, brauche ich hier nur kurz anzudeuten.

Man kann unter den erwähnten Verhältnissen bei Leukämie viele Tausende von Myeloblasten im Blute treffen, und zwar größere und kleinere Formen. Was die größeren Zellen sofort von großen L. unterscheidet, das ist die ausgezeichnete Triacidfärbung der Myeloblastenkerne, während die großen L. sich sonst absolut nicht ordentlich färben wollen. Es handelt sich also um chromatinreiche Kerne, die im Gegensatz zum Blaugrün der L. eine düster graublaue Färbung zeigen.

Bei Methylenblaufärbung erweist sich das Protoplasma als stark basophil[1]; aber auch der Kern nimmt intensiv die Farbe an. Bei starker Hitzefixation gelingt die bei den Lymphocyten geschilderte Umprägung der Kernbasophilie nicht oder nur annähernd an einzelnen Exemplaren. Lymphocytenkerne werden bei dieser Fixation ganz blaß und zeigen jetzt prächtig die Nukleolen (1—2). Myeloblastenkerne aber bleiben dunkelblau oder hellblau und die Nukleolen (2—4) sind stets ganz undeutlich.

[1] Daher erscheint es auch bei Triacidfärbung rosa.

Pyroninmethylgrün färbt das Myeloblastenprotoplasma leuchtend rot, den Kern blau, die Nukleolen rot, so daß man sich jetzt leicht überzeugen kann, daß fast stets 3—4 und nicht 1—2 Kernkörperchen wie bei Lymphocyten existieren.

GIEMSA-Färbung ergibt nie Azurgranula.

Bei der SCHRIDDEschen Färbung (S. 16) werden Lymphoblastenkerne hellblau und das Protoplasma zeigt viele Granula, Myeloblastenkerne grauviolett, zeigen mehrere Nukleolen, die nach SCHRIDDE bei anderen Färbungen nicht deutlich hervortreten, und das Protoplasma bleibt ungranuliert. Diese spezifische Färbung bestätigt daher meine früheren morphologischen Kriterien (andere Kerne, keine Nukleolen bei Methylenblaufärbung).

Ein besonders wichtiges Kriterium ist ferner das massenhafte Vorkommen von Zwischenformen zu neutrophil granulierten Zellen neben den Myeloblasten, ganz wie man dies im normalen und embryonalen Knochenmark konstatiert. Niemals ist etwas Derartiges bei den Wucherungen des lymphatischen Systems zu sehen und trotz der hochgradigsten Lymphocytenvermehrung wird diese Weiterdifferenzierung der L. völlig vermißt, weil sie eben unmöglich ist.

Myeloblasten können auch bei perniziöser Anämie, bei Kinderanämien, beim Typhus usw. ins Blut gelangen.

Myeloblasten unterscheiden sich also von „großen Mononukleären“ durch den runden oder ovalen chromatinreicheren Kern,

von großen Lymphocyten: durch chromatinreicheren, gut färbbaren Kern mit mehr Nukleolen, die aber mit Methylenblau nie deutlich werden;

von älteren größeren Lymphocyten durch dunkleren Kern und stärker basophiles Protoplasma und Fehlen der Azurgranula;

von Lymphoblasten durch die Zellgröße (im allgemeinen), durch die größere Nukleolenzahl, zartere Kernstruktur und dann besonders durch die SCHRIDDEsche Färbung.

Gewiß ist es in vielen Fällen sehr schwer und bei den meisten Färbungen ganz unmöglich, mit Sicherheit eine Zelle als Myeloblasten anzusprechen, obwohl der Geübte gewöhnlich doch nicht lange im Zweifel bleibt. Man muß eben durch bestimmte Färbungen die Stärke der basischen Affinität des Kernes und die Nukleolenverhältnisse feststellen. Leicht ist das Erkennen der größeren Myeloblasten durch ihre nahe Verwandtschaft zu den Myelocyten beim Fehlen der Granulation.

Die Frage der Identifikation der Myeloblasten mit den Trojeschen Markzellen, Müllerschen Markzellen usw., ist auf S. 206 besprochen.

Die Aufstellung des Begriffes der Myeloblasten ist für die Anhänger der EHRLICHschen Trennung des lymphatischen von dem myeloiden System eine absolute Notwendigkeit. Man kann doch nicht Zellen als Lymphocyten bezeichnen, deren Beziehung zum lymphatischen Gewebe man durchaus bestreitet.

Literatur über Myeloblasten.

Flesch, Deutsch. m. W. 1906. — Königer, Deutsch. Arch. f. kl. Med. Bd. 87. 1906. — Mosse, Zieglers Centralbl. 1905. — Mosse u. Rothmann, Deutsch. m. W. 1906. — Naegeli, Deutsch. m. W. 1900. — Pappenheim, an vielen Orten, z. B. Fol. haem. 1905. S. 254. 601. 775. 812. — Plehn, Deutsch. m. W. 1906. — Rubinstein, Zeitschrift f. kl. Med. Bd. 42. 1901. — Schridde, Verhandlg. d. deutsch. Path. Gesellsch. 1905; Münch. m. W. 1906. Nr. 4; Verhandlungen des Kongresses f. inn. M. 1906. — Schur u. Löwy, Zeitschrift f. kl. Med. Bd. 20. 1900. — Schultze, Zieglers Beitr. Bd. 39. 1906. — Simon, Amer. Journal. 1903. — Türk, Vorlesungen über klin. Hämatologie; Wien. kl. W. 1903. — Wilkinson, Lancet 1903. — Wolff, Zeitschrift f. kl. Med. Bd. 45. 1902. — Zappert, Zeitschrift f. kl. Med. Bd. 23. 1903. — Zypkin, Wien. kl. W. 1903; Virch. Arch. Supplbd. 174.

IV. Plasmazellen (Reizungsformen, Türk).

Unter Umständen, besonders bei Entzündungen und stets nur in pathologischen Fällen gelangen sehr auffällige, ziemlich große oder sehr große Zellen ins Blut, deren runder oder ovaler Kern relativ klein und gewöhnlich exzentrisch gelegen ist und mit Triacid sich düster graubläulich färbt, während das Protoplasma intensiv rotbräunlichen Farbenton annimmt. Die letztere Tinktion verrät eine hochgradige Basophilie des fast stets breiten Protoplasmas, und so sieht man denn bei reiner Methylenblaufärbung einen ganz intensiv blauen Zellleib (noch tiefer blau als der Kern) von ausgesprochen wabigem Bau.

Bei Pyroninmethylgrün ist die Rotfärbung des Protoplasmas prachtvoll, der wabige Bau ebenso deutlich, der Kern aber im Gegensatz zu dem hellen Blau der Lymphocytenkerne düster graublau oder mehr violett. Niemals bemerkt man neutrophile Granula. Radkerne habe ich im Blut nie gefunden, und die feinere Kernstruktur gleicht außerordentlich den Myelocyten.

Die hier geschilderten Blut-Plasmazellen kommen bei Leukocytosen und schweren Anämien vor. Nach den geschilderten Kernverhältnissen liegt es sehr nahe, diese Formen vom myeloiden System abzuleiten, natürlich aus ungranulierten Formen. Es sind wohl sicher pathologische Bildungen, ohne physiologische Analoga.

Es ist aber gewiß, daß auch lymphocytäre Plasmazellen existieren; siehe die lymphoblastischen Plasmazellen von Schridde. Man wird darauf zu achten haben, ob auch diese ins Blut gelangen können.

Besonders bekannt und viel häufiger sind aber die histioiden Plasmazellen bei den Entzündungen, die genetisch und wohl auch in der feineren Morphologie differente Gebilde sind.

Literatur siehe Histioide Leukocyten, S. 178ff.; sodann für Blut-Plasmazellen besonders Türk, Klinische Untersuchungen über d. Verhalt. d. Blutes bei akuten Infektionskrankheiten. 1898; Vorlesungen über kl. Hämatologie. 1904. Pappenheim, Fol. haem. 1905. S. 675. — Wolpiansky, I.-D. Zürich 1906.

V. Abnormitäten der normalen Blutleukocyten.

Hierher zählt das Auftauchen von Neutrophilen und Eosinophilen mit deutlichem, basophilem Protoplasmareticulum oder echten basophilen Granula, welche Erscheinungen auf so jugendliche Zellen hinweisen, wie sie dem normalen Blute fehlen, bei Leukocytosen aber durchaus keinen seltenen Befund darstellen.

Entschieden pathologische Bildungen sind dagegen:

1. Polymorphkernige Zellen mit sehr geringer oder fehlender Granulation (Ehrlich, Türk usw.).

2. Zellen, die nur um den Kern herum Körnchen führen (Marini, bisher nicht weiter bestätigt).

3. „Pseudolymphocyten" vom Habitus der Lymphocyten, aber mit deutlicher neutrophiler Granulation, von Ehrlich zuerst bei hämorrhagischen Pocken gefunden und als Teilungsprodukte der N. erklärt. Solche Zellen finde ich ab und zu, aber sehr vereinzelt, bei schweren Infektionen.

4. Zellen, deren Granula sich schlecht färben, deren Kerne plump und chromatinarm, gequollen oder im Absterben begriffen sind, oft auch ganz abnorm klein erscheinen.

Diese Formen werden sehr oft bei schweren Infektionskrankheiten getroffen. Hierher gehören wohl zum größten Teil die von Arneth in einer Reihe von Arbeiten geschilderten Verhältnisse.

Arneth klassifiziert die neutrophilen Zellen des Blutes im Triacidpräparate nach der Zahl der Kernteile und hat gefunden, daß im normalen Blute fast alle Zellen 2, 3 oder 4 Kernteile, wenige deren 5 und ebenfalls wenige nur einen Kern aufweisen. Die Zahlenverhältnisse sollen bei Gesunden konstant sein.

Die Zellklassen werden bei den meisten Infektionskrankheiten anders „bevölkert", so nehmen die Zahlen für Klasse 5 und 4 bedeutend ab, für die Klasse 1 und 2 erheblich zu. Es ist das die „Verschiebung des neutrophilen Blutbildes nach links".

Nach Arneth kommt diese Verschiebung daher, daß die Neutrophilen bei den Krankheiten angelockt und vernichtet werden, und zum größten Teil daher unreife, junge, den Myelocyten näher stehende Zellen ins Blut gelangen.

Da die Verschiebung auch ohne Leukocytose vorkommt, würde sie schwere Veränderungen selbst in Fällen entdecken lassen, die bei den gewöhnlichen Analysen irrig als normal angesehen werden.

Aus dem Eintreten der Verschiebung und dem Grade derselben kommt Arneth zu sehr weittragenden Schlüssen über Diagnose, Prognose, Therapie, ja selbst zu Immunitätsproblemen.

Es ist vorläufig wohl noch nicht möglich, ein abschließendes Urteil über diese Theorie von Arneth zu geben. Bereits liegen eine Reihe von speziellen Nachuntersuchungen vor; zum Teil gelangen diese zu Bestätigungen, zum Teil zur Zurückweisung der Ansichten Arneths. Daß tatsächlich bei Infektionen und Intoxikationen die Neutrophilen häufig in abweichender Kernform gefunden werden, ist sicher. Die Frage präzisiert sich daher dahin, ob solchen Abnormitäten eine derartig große Bedeutung zukommt und wie solche Kernveränderungen entstehen.

Meines Erachtens ist ARNETH leider viel zu weit gegangen und dürfen die meisten seiner Schlußfolgerungen nicht gezogen werden.

Einmal ist eine Konstanz der Veränderung nicht vorhanden, indem selbst bei ganz schweren Infektionen die Verschiebung fehlen kann und auch bei Gesunden eine derartige Gesetzmäßigkeit der Zahlenwerte für die einzelnen Klassen nicht existiert.

Dann ist es wohl nur für einen kleinen Teil der Fälle richtig, wenn in der geringen Kernlappung ein Kriterium der Jugend gesehen wird. Das möchte ich zugeben für den Fall schwerer Carcinomanämie, bei dem wohl sicher Knochenmarksmetastasen bestanden haben, woraus sich die vielen Myelocyten und Erythroblasten und damit auch zahlreiche jugendliche Neutrophile erklären.

Bei den Infektionskrankheiten dagegen kann man ähnliche Verhältnisse nur in sehr geringem Umfang annehmen und glaube ich, daß zur Erklärung der Abnormitäten POLITZER das richtige gefunden hat, indem er eine Quellung des Kernes annimmt, wodurch Kernfragmente sich übereinander lagern und so die Analyse des Kernes ungeheuer erschweren. POLITZER gibt an, daß ein- bis zweikernige Neutrophile nur bei Triacidfärbung vorgetäuscht werden, weil hier die Analyse des Kernes ganz besonders schlecht gelinge, daß aber bei anderen Tinktionen, die eine bessere Färbung gestatten, solche ein- bis zweikernige Zellen gar nicht existieren. Außerdem gibt es aber zweifellos oft auch durch andere Momente pathologisch-degenerierte Leukocyten im Blute vieler Infektionskrankheiten. Einen gewissen Wert dürfen also immerhin die ARNETHschen Befunde doch beanspruchen.

Literatur über Abnormitäten der normalen Blutzellen.

ARNETH, Monographie. Jena 1904; Münch. m. W. 1904. Nr. 25. 27. 45; Münch. m. W. 1905. Nr. 12; Deutsch. m. W. 1904; Zeitschr. f. kl. M. 1904. Bd. 54; Arch. f. Gynäkol. 1904. Bd. 74; Deutsch. m. W. 1905. Nr. 32; Fol. haem. 1905. Nr. 3. — EHRLICH, Charité-Annal. Bd. 12 u. Die Anämie, Nothnagelsche Sammlung. — FLESCH u. SCHLOSSBERGER, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 62. 1905. — GRAWITZ, Klin. Pathologie des Blutes. III. Auflage. — HILLER, Fol. haemat. 1905. Nr. 2. — HIRSCHFELD, Berl. kl. W. 1901. Nr. 29. — KOWNATZKI, Ref. Berl. kl. W. 1906. Nr. 6. — MARINI, Congrès internat. Paris 1900. — POLLITZER, Wien. kl. W. 1906. Nr. 4. — SCHUR u. LÖWY, Zeitschr. f. kl. M. 1900. Bd. 40. — TÜRK, Wiener kl. W. 1905 u. Vorlesungen S. 353. — A. WOLFF, Zeitschr. f. kl. M. 1904. Bd. 52.

KRITERIEN DER JUGEND UND DES ALTERS DER LEUKOCYTEN.

Obwohl in den vorstehenden Ausführungen notwendigerweise vielfach darauf aufmerksam gemacht worden ist, welche Momente für junge, welche für alte Zellindividuen sprechen, so möchte ich hier doch in allgemeinerer Weise diese Kriterien noch kurz erörtern.

1. Ein sicheres Kriterium der Jugend ist das stark basophile Protoplasmareticulum. Wir treffen es bei den Myeloblasten, etwas schwächer bei den Myelocyten, noch deutlicher bei jungen polymorphkernigen N., während es den normalen reifen N. bis auf geringe Spuren völlig abgeht. Wir finden es ferner bei großen und kleinen L. Es wird schwächer an den älteren protoplasmareicheren Blutlymphocyten. Beste

Färbung desselben: isolierte Methylenblaufärbung an gut ausgebreiteten Zellen.

2. Ein sicheres Zeichen junger Zellen ist das Vorhandensein basophiler Granula **neben** neutrophilen oder eosinophilen. Alle Körnchen besitzen in der Jugend eine gewisse basophile Quote. Das sieht man sehr häufig im Knochenmark, und im Blute dann, wenn alle biologischen Kriterien für starke Zelleinschwemmung sprechen. Färbung: Methylenblau. JENNER. GIEMSA.

3. Jugendliche Zellen haben deutlichere Nukleolen. An den Myeloblasten gelingt der Nachweis mit Pyroninmethylgrün, an den Myelocyten höchstens undeutlich, an den Polymorphkernigen nie.

Die Lymphocyten haben viel deutlichere Kernkörperchen, besonders schöne die großen L. Weniger sicher zeichnen sie sich an älteren L. Färbung: Pyroninmethylgrün; für L. auch reines Methylenblau, ausgezeichnet bei starker Hitzefixation.

4. Ein sicheres Kriterium des Alterns ist die Kernpolymorphie. Alle jungen Kerne sind kreisrund: Myeloblasten und L.; dann werden sie rundlich-oval: Myelocyten und ältere L.; nachher eingebuchtet und polymorph: N. Eos. Ma., bei den L. die sog. „RIEDER"schen Zellen (??).

Bei den N. bestimmt die Sphäre die Einbuchtung und Polymorphie des Kernes. Hier bilden sich auch stets die ersten Granula.

Die NEUMANN-GRAWITZsche Behauptung, daß die Bewegungsphänomene die Kernpolymorphie erzeugen und wieder aufheben können, ist absurd, durch eine Unmenge von Tatsachen widerlegt und jeder weiteren Diskussion nicht wert.

5. Die Zellgröße ist nur insofern zu verwerten, als die Myelocyten und großen L., also die zweifellosen Vorstufen der Blutleukocyten, mit ihrer Umwandlung und Reifung zugleich auch kleiner werden. Dagegen gehen beide vorher aus kleineren Elementen hervor. So sind die Keimzentrumszellen die Tochterzellen der ruhenden Follikelzellen (ASKANAZY) und werden Keimzentren ja nur bei Bedarf gebildet. Außerdem ist die Zellgröße sicher auch von der Funktion der Zelle eventuell abhängig, z. B. Plasmazellen, Makrophagen.

6. Dagegen erscheinen mir die Verhältnisse der Kerntinktion („Chromatingehalt" wie man, freilich nicht ganz korrekt, zumeist sagt, Intensität der Kernfärbung mit basischen Farbstoffen) schwer zu verwerten, weil diese außerordentlich durch Zellalterung und Pathologie veränderlich sind. Blasse („amblychromatische" PAPPENHEIM) Kerne sollten einem onto- und phylogenetisch früheren Typus entsprechen, ja es sollten von allen Zellen zwei Systeme, sowohl blaßkernige (onto- und phylogenetisch junge) als dunkelkernige existieren. Dies, einst „der Kardinalpunkt" der Lehre PAPPENHEIMS, ist freilich heute selbst vom Begründer

aufgegeben. So sind die ersten embryonalen Zellen des lymphatischen wie des myeloiden Systems, wie ich durch eingehende Studien versichern kann, durchgehends dunkelkernig, ja der Embryo hat sogar in den Lymphdrüsen gar keine blaßkernigen Lymphocyten und auch niemals Keimzentren. Aus dunkelkernigen Myeloblasten und Lymphoblasten entstehen später hellkernige Myelocyten und große Lymphocyten; und kein Autor zweifelt daran, daß durch die Alterung wieder dunkelkernige N. und L. hervorgehen. Aber selbst jetzt dürfte das Ende noch nicht immer erreicht sein. Pathologische Prozesse lassen die Kerne der N. quellen, so daß sie wieder blaß werden, und die älteren L. des Blutes (PATELLAs Endothelien) sind unbestritten wieder heller in ihrer Kernfärbung.

SPEZIFITÄT DER LEUKOCYTENARTEN.

Die Tatsache, daß man heute, nach den glänzenden, ja anerkannt genialen Forschungen EHRLICHs immer noch, oder eigentlich wiederum die Frage nach der Spezifität der Leukocyten erörtern muß, gehört meines Erachtens zu den bedauerlichsten Erscheinungen der deutschen Literatur. Ich sage der deutschen Literatur, denn vergeblich wird man in französischen, englischen, amerikanischen und italienischen Werken eine derartige Negation aller trennenden Unterschiede der Leukocytenarten und eine Abstreitung aller prinzipieller Verhältnisse treffen, wie sie z. B. das Lehrbuch von GRAWITZ und einige Spezialarbeiten von ARNOLD, NEUMANN, WEIDENREICH enthalten. Freilich sind diese Zweifler bald gezählt, und ihre Argumente können derart überzeugend zurückgewiesen werden, daß auch wirklich nicht die Spur einer Berechtigung ihrer Anschauungen zurückbleibt.

In früherer Zeit freilich schienen die Leukocyten minderen Rechtes als andere Körperzellen zu sein. Überall, aus jedem Gewebe, konnten sie entstehen, jede Form und jede Gestalt annehmen und auch wieder verlassen; ja selbst angesehene Autoren zögerten nicht, selbst aus zerfallendem nekrotischen Nervengewebe Detritus und L e u k o c y t e n (!) entstehen zu lassen, und die eben entstandenen Leukocyten sollten gutmütig genug sein, sofort den Detritus wieder fortzuschaffen. Heute, wo die Vorstellung von der Spezifität der Zellen immer gebieterischer sich Bahn bricht; wo man immer „spezifischer" denkt, ist freilich die große Mehrzahl der Forscher von der Überzeugung durchdrungen, daß wenigstens die so hochgradig differenzierten Leukocyten des normalen Blutes einer retrograden Entwicklung und einer Umwandlung nicht mehr fähig sind.

Die Opposition gegen die EHRLICHsche Trennung der Blutleukocyten in mehrere Arten bekämpft zunächst die einheitliche Cytogenese.

Da sollen aus Blutlymphocyten alle anderen Arten entstehen können, aus Gewebslymphocyten eosinophile durch Hämoglobinaufnahme usw.; ferner soll der polymorphe Kern lediglich bei anderer Zellfunktion oder gar bei größerer Bewegungsfreiheit wieder zur runden Gestalt zurückkehren, neutrophile Granula vermögen sich in eosinophile zu verwandeln, kurzum, da herrscht die größtmöglichste Entwicklungsfreiheit, und es lösen sich alle Bande frommer Scheu.

Man muß diese Einwände unter zwei verschiedenen Gesichtspunkten erörtern. Manche Autoren geben nur für indifferente, noch nicht voll differenzierte **Gewebszellen** solche Übergänge und verschiedene Entwicklungsformen zu; andere aber glauben, daß selbst die **Zellen des Blutes** noch in gleicher Weise variabel sind. Die ersten bekämpfen die Cytogenese im Sinne EHRLICHS, die letzteren aber selbst die Konstanz der morphologischen Verhältnisse an den Blutzellen, mithin jede Berechtigung einer prinzipiellen Trennung in verschiedene Arten. An dieser Stelle kann ich vorläufig nur zu den Ausführungen derjenigen Autoren Stellung nehmen, die selbst die normalen Blutleukocyten nicht als Endglieder einer spezifischen Entwicklung betrachten wollen.

Einige Forscher bestreiten die **Spezifität der** von EHRLICH aufgestellten **Granulation.** So fand z. B. ARNOLD in Knochenmarkszellen basophile und eosinophile Körnchen und hielt daher die Einteilung nach der Granulation nicht für durchführbar. Später bestritt er die EHRLICHsche Auffassung, daß die Körner spezifische Stoffwechselprodukte seien, mit der Aufstellung seiner Plasmosomentheorie. Die Granula sollten (größtenteils) in besonderen Formelementen des Protoplasmas, eben den Plasmosomen, enthalten sein und diese je nach ihrer Funktion bedeutende Umwandlungen durchmachen können, so durch Aufnahme von Eisen und Fett in siderofere und lipofere Granulationen.

Diese ganze Plasmosomentheorie ist aber noch nicht weiter bestätigt worden. Ihre Basis beruht auf Untersuchungen an den Leukocyten des Frosches (!) und zum Teil auf Vitalfärbungen, denen gegenüber man nicht skeptisch genug sein kann.

An der Tatsache freilich, daß zuweilen, besonders im Knochenmark verschieden gefärbte Granula vorhanden sind, ist nicht zu zweifeln, ja dies ist ja von EHRLICH selbst entdeckt worden. Aber diese verschiedene chemische Affinität beruht, wie aus allen biologischen Verhältnissen hervorgeht, eben auf einer Jugenderscheinung, und es genügt, die Zellen ungefärbt zu betrachten, um auch sofort die drei Granulationen nach Größe oder Kleinheit, Glanz oder Mattigkeit aufs schärfste zu trennen. Die physikalischen Eigenschaften sichern jeder Granulation ihre Spezifität. Höchstwahrscheinlich handelt es sich aber auch um chemisch ganz verschiedene Bildungen, und man darf nicht vergessen, daß man mit Reak-

tionen auf acidophile, basophile und neutrale Substanzen nur eine ganz oberflächliche Prüfung in einer Nebenfrage vornimmt und wie aus anderen chemischen Färbungen hervorgeht, und EHRLICH ja selbst betont, zwei acidophile Granulationen noch lange nicht identisch sind. Die EHRLICHsche Einteilung besteht daher zu Recht; wenn es auch vielleicht zweckmäßiger gewesen wäre, die Granula nach ihrem konstanten physikalischen Verhalten, statt nach der (wenigstens mit der Reifung sich ändernden) Farbenaffinität zu benennen. EHRLICH hat übrigens (siehe besonders Zeitschr. f. kl. M., Bd. 1) diese physikalischen Unterschiede gegenüber Lösungsmitteln, nach Größe, Form, Lichtbrechung, Beeinflussung durch höhere Temperatur usw. überaus eingehend als wichtig neben den chemischen Differenzen betont.

Auch die Einwände von MAY und GRÜNWALD sind nicht im entferntesten stichhaltig. Daß man Differenzen bekommt, wenn man die Leukocyten fixiert oder nicht fixiert, ist doch gewiß nicht verwunderlich und gilt nicht bloß für die weißen Blutzellen. Verschiedene Farbennuancen bei den Eosin-Methylenblaufärbungen sind jedem Hämatologen geläufig; sie beruhen auf dem wechselnden Gehalt an Azur und vor allem auf der Extraktionskraft des Abspülwassers. Färbungen nur mit einer Farbe, z. B. Eosin, sind nicht ausschließlich chemische Reaktionen, sondern Übertünkungen, die, wie MAY und GRÜNWALD ja selbst angeben, schon im Canadabalsam sofort verschwinden. Die Aufführung verschiedener Färbungsvarietäten hat daher keine theoretische Grundlage und praktisch auch nicht den geringsten Wert.

Daß man schon durch verschiedene Hitzefixation die Farbentöne ändern kann (Abschwächung der Kern- und Granulabasophilie mit steigender Temperatur), habe ich oben mehrfach erwähnt. So nehmen ja Anfänger häufig rot gefärbte neutrophile Granula für eosinophile. Wie TÜRK muß ich aber gegenüber GRAWITZ aufs entschiedenste bestreiten, daß jemals die Unterscheidung von N. und Eos. Schwierigkeiten macht, wenn man die physikalischen Verhältnisse berücksichtigt. Es gibt absolut keine Übergänge zwischen diesen beiden Zellen. Alle diese Gegner der EHRLICHschen Klassifikation versteifen sich fast ausschließlich auf die Färbung der Granula und vernachlässigen fast völlig die noch wichtigeren physikalischen Differenzen der verschiedenen Granulationen.

Außer durch die Art der Granulation unterscheiden sich aber N., Eos. und Ma., und ebenso auch L. und Mononukleäre sofort durch die Kerne, wie bei der Charakterisierung der Zellarten ausgeführt ist und wohl jeder gute Beobachter ohne Studium der Literatur selbst entdeckt hat. Mir ist das wenigstens schon bei den ersten Färbungen aufgefallen.

Da könnte nun freilich der Einwand von NEUMANN und GRAWITZ wieder hervorgeholt werden, daß die Kernform nie spezifisch, sondern von

der Möglichkeit der Zellausbreitung und der Funktion abhängig sei. Abgesehen davon, daß wir es hier wieder mit Untersuchungen an Fröschen (!!) zu tun haben, widersprechen alle klinischen und morphologischen Befunde dieser, man muß direkt sagen, ungeheuerlichen Behauptung.

Wenn wir ferner berücksichtigen, daß alle Leukocytenarten ihre eigenen Mitosen[1] (SCHWARZ) und besondere Degenerationsformen (HELLY) aufweisen; daß sie unter pathologischen Verhältnissen sehr häufig verschiedenartige und gesetzmäßige Schwankungen in ihren Reaktionen zeigen und sich damit **biologisch** als durchaus **wesensverschieden** dokumentieren; wenn wir endlich die Leukocyten auch nach ihren Funktionen (siehe S. 137) aufs schärfste trennen müssen; dann kann es, von der cytogenetischen Differenz vorläufig abgesehen, wirklich keinem berechtigten Zweifel unterliegen, daß die Blutleukocyten vollkommen spezifisch verschiedene Elemente mit abgeschlossener Entwicklung darstellen, was denn auch die Ansicht fast aller Hämatologen ist.

Literatur über die Spezifität der Blutleukocyten

(mit Ausschluß der cytogenetischen Spezifität, siehe S. 184 ff.).

ARNOLD, Virchows Archiv. Bd. 140, 157, 159, 161, 163. — BETTMANN, Zentralbl. f. inn. M. 1900. — BUCHANAN, Journ. of path. and bact. 1897. S. 242. — GRAWITZ, Klin. Pathologie. III. Auflage. — GRÜNWALD, Zentralbl. f. inn. M. 1900 u. Virch. Arch. Bd. 158. — HELLY, Zieglers Beitr. Bd. 37. 1905. — HESSE, Virch. Archiv. Bd. 167. 1902. — HIRSCHFELD, Berl. kl. W. 1901. — LÖWIT, Sitzungsber. k. k. Akad. Wien 1885. Bd. 92. — MAY u. GRÜNWALD, Deutsch. Arch. Bd. 79. 1904; Zentralbl. f. inn. M. 1902. — MOSSE, Berl. kl. W. 1903. Nr. 32. — NEUMANN, Virch. Arch. Bd. 174. — PAPPENHEIM, Referate u. Kritiken Fol. haem. 1904—1906; Virch. Arch. Bd. 159. — SCHRIDDE, Münch. m. W. 1906. — SCHUR u. LÖWY, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 40. 1900. — SCHWARZ, Wiener kl. W. 1901. — STERNBERG, Primärerkrankungen. — TÜRK, Klin. Hämatologie. — WEIDENREICH, Verhandlgn. d. Anatom. Kongresses 1905. — WOLFF, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 52. 1904.

DIE BILDUNG DER LEUKOCYTEN.

Die Abstammung der weißen Blutzellen ist bereits vielfach erörtert worden, soll nun aber im Zusammenhang besprochen werden.

EHRLICH hat zuerst die Leukocyten in zwei prinzipiell verschiedene Kategorien geteilt und dem entsprechend die Leukopoëse auf zwei verschiedene Organsysteme zurückgeführt. Es sind das Knochenmark (myeloides System) und lymphatischer Apparat. Diese grundlegende Auffassung hat ebenso warme Anhänger als entschiedene Gegner gefunden,

---

[1] Die mitotische Übertragung von Zellmaterial spricht stets gegen unwesentliche oder gar phagocytäre Einschlüsse.

und noch gehört diese Frage zu den brennendsten und aktuellsten der heutigen Hämatologie.

Das lymphatische System ist aufs engste mit dem Lymphgefäßsystem verknüpft. Zu ihm gehören die Lymphdrüsen, die lymphatischen Apparate des Verdauungstraktus, die Follikel der Milz und schließlich die im ganzen Organismus vorhandenen kleinen und kleinsten Lymphfollikel, deren Anwesenheit auch im Knochenmark zumeist zugegeben wird. Der Bau dieses lymphatischen Systems ist überall derselbe. Es zeigen sich Follikel, nur aus kleineren Lymphocyten gebildet, und erst bei stärkerer Funktion hellere zentrale Zonen, die Keimzentren, die dann aus größeren Lymphocyten bestehen. Zuführende und abführende Gefäße, von Lymphocyten (Markstränge) begleitet, vermitteln die Zirkulation. Unter keinen Umständen werden granulierte Leukocyten irgend welcher Art oder rote Blutkörperchen in den Follikeln gebildet. Wenn einmal doch pathologischerweise oder unter embryonalen Verhältnissen Myelocyten und granulierte Leukocyten innerhalb sonst ausschließlich lymphatischer Organe auftauchen, so sind stets besondere, neue, myeloide Gewebsbildungen entstanden, die jede Beziehung zu dem lymphatischen System ablehnen, ja sich gegen dasselbe feindlich verhalten. Ein System erdrückt durch stärkere Wucherung das andere und setzt sich dadurch an dessen Stelle, nie aber wandeln sich Lymphocyten „einfach"[1] in Myelocyten um.

In den Keimzentren der Follikel erfolgt die Neubildung der Zellen des lymphatischen Gewebes. Mitosen können hier reichlich nachgewiesen werden. Der Stammbaum der Lymphocyten ist demnach ein einfacher und überall ausnahmslos derselbe. Der kleine Blutlymphocyt entstammt den großen Lymphocyten der Keimzentren, und diese großen Lymphocyten sind die Tochterzellen der kleinen Lymphocyten des ruhenden Gewebes der Follikel. Merkwürdigerweise endigen die meisten Lymphocytenstammbäume der Autoren mit der großen Zelle des Keimzentrums. Wie auch ASKANAZY (Münch. med. W. 1905) schreibt, ist dies durchaus nicht zutreffend; denn man sieht ja Keimzentren erst bei stärkerer Funktion entstehen, und dann ist doch die Abkunft dieser großen Lymphocyten aus den kleineren unabweisbar. Auch die embryonale Entwicklung bringt im lymphatischen System zuerst die kleineren Stammzellen und erst später die großen Keimzentrumszellen.

Das myeloide Gewebssystem ist wenigstens normal und beim Erwachsenen weit weniger ubiquitär. Es steht im engsten Konnex zu den Blutgefäßen, bildet die Hauptmasse des roten Knochenmarkes, bleibt aber auch in naher Verwandtschaft zu der Pulpa der Milz. Der Bau des mye-

[1] Man kann bei der Anwendung des Wortes „einfach" unter fünf Malen sicher viermal sich überzeugen, daß es gerade darüber hinweggleiten sollte, was der Erklärung die größten Schwierigkeiten bereitet.

loiden Gewebes ist weit weniger klar und übersichtlich und zeigt niemals diese regelmäßige Gliederung in Zonen wie Follikel und Keimzentren. Vielmehr herrscht ein wirres Durcheinander. Neben großen und kleinen Zellen aller Granulationen zeigen sich große und kleine ungranulierte Knochenmarkszellen, die Myeloblasten. Im weiteren sind stets kernhaltige und kernlose rote Blutkörperchen überall zwischen den weißen Zellen gelegen und endlich sind auch Makrophagen mit den Trümmern von weißen und roten Zellen vorhanden. Zuletzt muß auch noch der Gegenwart eigenartiger Riesenzellen des Knochenmarkes, der Megakaryocyten, Erwähnung getan werden.

Über die genetischen Beziehungen dieser Zellarten zueinander ist oben schon mehrfach gesprochen worden und herrscht auch insofern Einigung, daß alle polymorphkernigen (neutrophilen, eosinophilen, basophilen) Leukocyten auf mononukleäre granulierte Myelocyten zurückgeführt werden und diese wiederum zweifellos ungranulierten Vorstufen, Myeloblasten, entstammen. Erst jetzt beginnt die Divergenz der Autoren, die aber zunächst für die Histologie des Knochenmarkes uns nicht weiter berührt.

Zwischen den Knochenmarkszellen findet sich ein feines Reticulum wie ein solches ja auch zwischen den Lymphocyten der Lymphdrüsen als Gerüstsubstanz gleichfalls vorhanden ist.

Man muß annehmen, daß alle Knochenmarkszellen innerhalb erweiterter Blutkapillaren ursprünglich gelegen sind, die trennenden Kapillarwände aber verschwinden. Bei der Taube gelingt es nach Bizzozero und Denys leicht, unter dem Einfluß starker Blutentziehungen die Kapillarwände der Beobachtung zugänglich zu machen. Beim menschlichen Embryo kann man tatsächlich auch zuerst weite von Endothel bekleidete Blutsinus wahrnehmen. Erhalten bleibt aber jedenfalls immer die Kommunikation der Knochenmarkselemente mit den Knochenmarksvenen. In diesen Venen vollziehen sich die letzten Umbildungen der Zellen zu Blutelementen. Das Blut der Knochenmarksvenen hat wegen der Häufigkeit der Markszellen fast leukämisches Aussehen.

Blut der Embryonen. Embryonale Leukopoese.

Das ursprüngliche Fehlen von Leukocyten im Embryonalblut ist bereits besprochen worden. Welche Zellart zuerst in der Zirkulation auftaucht, kann ich noch nicht bestimmt angeben. Beim menschlichen Fötus von 6½ cm Länge indessen traf ich bereits granulierte Leukocyten, also schon vor Anlage des Knochenmarks. Lymphocytenartige Zellen dominieren in der Periode des Fötus von 10—26 cm Länge; sie haben aber gut färbbare Kerne und sind nicht besonders groß, also keine sogenannte „große Lymphocyten". Später werden granulierte Zellen und unter ihnen

auch Myelocyten reichlicher. Die embryonalen granulierten Leukocyten zeigen ähnliche morphologische Struktur, wie wir sie beim Erwachsenen oft unter pathologischen Bedingungen getroffen. Ihre Kerne sind relativ plump und wenig geteilt.

Bekanntlich hat KOELLIKER seine ursprüngliche Annahme, die embryonale Leber bilde die Leukocyten, zugunsten der Milzgenese fallen gelassen, und auch NEUMANN ist von der Entstehung weißer Blutkörperchen in der Leber nicht überzeugt. Durch den Nachweis massenhafter auch granulierter Leukocyten in der Leber des Embryo von 2,7 cm, also vor Anlage der Milz und des Knochenmarkes, konnte ich die myeloide Funktion der **embryonalen Leber** beweisen. Diese Tätigkeit bleibt dem Organe auch lange Zeit erhalten und ist stets beträchtlicher als in der Milz, in der myeloides Gewebe nur vorübergehend eine Rolle spielt. Zum weitaus dominierenden Teile sind die myeloiden, intrakapillär gelegenen Zellen der Leber und Milz kleine ungranulierte Elemente, wie auch die embryonalen Knochenmarkszellen zunächst überwiegend granulafrei sind und nur etwa die Größe roter Blutkörperchen haben. Daneben gibt es aber schon sehr früh perivaskuläre myeloide Bildungen. Man kann sie in der Umgebung der Blutgefäße der embryonalen Leber schon bei einer Fötuslänge von 2,7 cm erkennen. Alsdann sind sie im Besitz granulierter Myelocyten, während solche Zellen intravaskulär noch überaus spärlich vorkommen. Damit ist die perivaskuläre Genese der myeloiden Bildungen sichergestellt. In frühester Embryonalzeit sind solche perivaskuläre Myelocytenlager im Organismus weitverbreitet und unter pathologischen Bedingungen, ganz besonders bei Lues congenita, können sie auch in der späteren Fötalperiode noch persistieren oder selbst abnorm häufig auftreten. Normalerweise aber wird eine erhebliche Myelopoëse nur auf einige Organe beschränkt, nämlich auf die Leber, wie oben erörtert ist, dann auf die Milz und endlich nur noch auf das Knochenmark. In der **Milz** sieht man von 9 cm Fötuslänge an die Myelocytenbildung in der Pulpa; mit 27—30 cm ist die Pulpa ein rein myeloides Gewebe. Auf Ausstrichen glaubt man Knochenmarksgewebe vor sich zu haben. Später nimmt diese Myelopoëse in der Pulpa ab, kann freilich beim Neugeborenen oft noch entdeckt werden und bleibt in Spuren nach Ansicht von EBNER, STERNBERG, DOMINICI, KURPJUWEIT und anderen selbst beim Erwachsenen vorhanden. Dagegen enthalten die MALPIGHIschen Follikel stets nur Lymphocyten. Im dritten Embryonalmonat tritt das **Knochenmark** auf, und kann man sich aufs deutlichste von der perivaskulären Genese der myeloiden Bildungen überzeugen.

In **Lymphdrüsen-** und **Thymus-Parenchym** fehlen myeloide Gewebsbildungen, und es finden sich nur adventitielle myeloide Lager im Bindegewebe und in Begleitung der Gefäße. Ich betone ganz besonders, daß

diese Herde dem Stützgewebe und nicht dem Parenchym angehören, und im Bindegewebe des Embryos überhaupt weit verbreitet sind. Diese Formationen sind pathologischerweise besonders bei Lues congenita sehr deutlich, indessen ausschließlich perivaskulär und ohne jede Beziehung zur Lymphopoëse.

Weniger klar ist vorläufig noch die erste Bildung des lymphatischen Gewebes; doch scheint sich dieselbe gleichfalls im Bindegewebe und wohl im Anschluß an die Lymphbahnen zu vollziehen.

Später ist die **Thymus** eine Hauptbildungsstätte der Lymphocyten. Hier findet man beim Embryo prachtvolle Follikel und Keimzentrumsbildungen (Markzellen), und zwar sind die ersten L.-Haufen gleichfalls Zellen von kleiner Statur. Es verdient ganz speziell hervorgehoben zu werden, daß die lymphatischen Bildungen existieren, bevor man Hassalsche Körperchen und Epithel entdecken kann. Jedenfalls gibt weder die Embryologie noch die Pathologie den geringsten Anhaltspunkt für die Ableitung der Thymus-Markzellen aus Epithelien. Daß die Markzellen der Thymus wohl vorwiegend echte große Lymphocyten sind, zeigt sich daraus, daß sie in der ersten Entwicklung fehlen und beim hungernden Tier verschwinden, was doch in keiner Weise bei epithelialen Zellen eintreten könnte.

Die Thymus ist auch phylogenetisch z. B. bei Amphibien die Quelle der L., wenn **Lymphdrüsen** noch fehlen.

Diese letzteren zeigen sich bei menschlichen Embryonen vom dritten Embryonalmonat an, werden allerdings erst später zahlreicher. Keimzentren fehlen stets. In der Milz treten die lymphatischen Bildungen ganz erheblich später auf als die myeloiden, sind streng für sich abgeschlossen und auf die Malpighischen Follikel beschränkt. Auch hier fehlen Keimzentren in frühen Stadien und sind die zuerst auftretenden Zellen kleinere Elemente.

In der embryonalen Leber fehlen alle lymphatischen Formationen, ebenso im Knochenmark. Jede follikuläre Struktur wird hier vermißt. Während das myeloide Gewebe gegen Ende des Embryonallebens normalerweise überall verschwindet und sich auf das Knochenmark lokalisiert, werden die lymphatischen Bildungen zunächst nach der Geburt noch immer ausgedehnter. So entsteht die Tonsille erst im Laufe des zweiten Lebensjahres.

Auf ganz anderer Basis erklärt Saxer die embryonale Entstehung der blutbildenden Organe. Nach ihm bildet eine primäre Wanderzelle mit Omnipotenz zur Erythro-, Leuko- und Lymphopoëse ausgerüstet, alle neu auftretenden Gewebe. Diese Auffassung erscheint mir völlig haltlos; auch Lang kann bei Tieren nichts Derartiges finden. Einmal ist die Erythropoëse dieser Wanderzelle a limine abzuweisen, weil die R. vor den Leukocyten auftreten. Im weiteren ist absolut unverständlich, wie so in der Milz zuerst in der Pulpa myeloides Gewebe und dann unmittelbar daneben

später in den Follikeln lymphatisches entstehen und wie zwei derartig verschiedene Bildungen nebeneinander von derselben Urform abstammen sollten. Endlich ist von dieser „großen" Wanderzelle bei der Anlage der Organe nichts zu sehen. Die ersten L. der Thymus der Lymphdrüsen und der Milz sind kleinere Elemente, ja die beiden letzteren Organe enthalten embryonal gar nie große Lymphocyten, die morphologisch den primären Wanderzellen entsprechen könnten. Übrigens enthält auch das embryonale Blut diese großen Formen nicht.

Aus der Embryologie (Mensch) geht mithin in absolut zwingender Weise hervor, daß myeloides Gewebe ontogenetisch vor den lymphatischen Bildungen angelegt ist. Freilich behaupten die Gegner des Ehrlichschen Dualismus, es seien die ungranulierten Myeloblasten auch nichts weiteres als Lymphocyten. Von morphologischen Kriterien abgesehen erscheint es aber doch schon wegen der durchaus verschiedenen Struktur der beiden Gewebe äußerst unwahrscheinlich, daß die gleiche Zellspezies vorliege. Ohne jeden Zweifel aber ist durch die vorliegenden Studien die Behauptung der Unitarier zusammengebrochen, daß Myeloidgewebe höher differenziertes lymphatisches sei. Damit ist eine der Hauptstützen der unitaristischen Lehre zu Falle gebracht.

Literatur über Embryologie der Leukocyten
(Mensch und höhere Wirbeltiere).

Askanazy, Münch. m. W. 1904. — Beard, Anat. Anzeiger. 1900. — Bésançon et Labbé, Traité d'hématologie. — Browning, Journal Path. and Bact. Vol. X. 1905. — Dominici, C. R. soc. biolog. 1899. 1900; Arch. génér. de méd. 1906. — Engel, Arch. f. mikr. Anat. Bd. 54; Deutsch. m. W. 1899. — Fahrner, I.-D. Zürich 1845. — Ghika, Thèse de Paris 1901. — Gulland, Journ. of Path. and Bact. 1893/1894. — Hamar, Anat. Anzeiger. 1906. — Hayem, Du sang. Paris 1889. — Helber, Deutsch. Arch. Bd. 82. — Horwitz, I.-D. Zürich 1904. — Jolly u. Acuna, Arch. Anat. microsc. T. 7. 1905. — Kasarinow, I.-D. St. Petersburg 1899. — Koelliker, Gewebelehre, verschiedene Auflagen. — Landau, Volkmanns klin. Vorträge. 1906. Nr. 415. — Lifschütz, I.-D. Zürich 1906. — Löwit, Zieglers Beitr. Bd. X. 1891; Anat. Anzeiger. 1891; Arch. f. mikr. Anat. Bd. 38. 1892. — Luzet, Thèse de Paris 1891. — Erich Meyer u. Heinecke, Verhandlungen d. deutsch. Path. Gesellsch. 1905; Münch. m. W. 1906. — Naegeli, Verhandlungen des Kongresses f. inn. M. 1906. — Nattan-Larier, Thèse de Paris 1901. — Neumann, Arch. d. Heilkunde. 1869. Bd. 10. 1874. Bd. 15. — Oppel, Ziegl. Zentralbl. Bd. 3. 1892. — Pappenheim, Virch. Arch. Bd. 151. — Roger et Ghika, Journ. de phys. et de Path. gén. T. 2. 1900. — Sassuchin, I.-D. St. Petersburg 1899. — Saxer, Anat. Anzeiger. 1895; Zieglers Zentralbl. 1896. Bd. 7; Anat. Hefte. I. Abteilg. Bd. 6. 1896. — M. B. Schmidt, Ziegl. Beitr. Bd. 11. 1892. — Stöhr, Lehrb. d. Histologie; Münch. m. W. 1905. S. 2251. Thymus. — Van der Stricht, Ann. Soc. de méd. Gand. 1892; Arch. de biol. Bd. 11, 12; Compt. R. soc. biolog. Serie X. Tome 2 u. 3. — Wain, I.-D. Zürich 1906. — Zenoni, Zieglers Beitr. Bd. 16. 1894.

Vergleichende Embryologie, Anatomie und Histologie der Leukopoese.

Die embryologischen Studien über die Leukocytenbildung bei den Säugetieren ergeben, wie besonders die Arbeiten von van der Stricht es beweisen, vollkommen identische Resultate wie die Untersuchungen an menschlichen Embryonen. Die Ontogenie ist eben stets abgekürzte Phylogenie.

Die vergleichende Anatomie lehrt, daß schon bei vielen Säugetieren die Milzpulpa ein typisch myeloides Organ darstellt. Milz und Knochenmark enthalten auch die myeloide Gewebsformation bei Säugern, Vögeln und Reptilien. Wenn man in der Reihe der Wirbeltiere zurückgeht, so fehlen von den Amphibien an die Lymphdrüsen; es ist nur noch die Thymus im Besitz lymphatischen Gewebes; das Knochenmark aber entspricht dem myeloiden Bau. Bei den Fischen enthalten die verschiedensten Orte, besonders aber die Niere myeloide, die Thymus lymphatische Bildungen. Die Cyklostomen entbehren der Thymus und haben kein lymphatisches Organ mehr, wohl aber noch in der Niere ein myeloides. Ihr Blut enthält denn auch die prachtvollsten Myelocyten. Indessen sind myeloide und lymphatische Bildungen bei niederen Wirbeltieren selbst dann noch vorhanden, wenn spezielle Organe dafür fehlen. Man findet dann entsprechende Formationen zerstreut im Bindegewebe. Dies gilt ganz besonders für das myeloide Gewebe. Selbst bei tiefer stehenden Tieren als den Wirbeltieren kommen daher noch granulierte Leukocyten vor.

Vom Gesichtspunkt der Organformationen aus ist also das lymphatische Gewebe das später auftretende, und kommen myeloide Formationen früher vor, sind also phylogenetisch älter. Histologisch freilich könnte man auch hier wieder den Standpunkt des Unitariers retten, wenn man die ungranulierten Zellen in den myeloiden Bildungen einfach als Lymphocyten erklärt. Dagegen sprechen aber eine Menge von Gründen, die schon mehrfach erwähnt und später zusammenfassend dargestellt sind.

Histologisch unterscheidet man bei den Tieren lymphoide Zellen, die den L. gleichsehen und granulierte im Sinne Ehrlichs. Gewisse Granulationen, Allgemeingranula, sind in der Tierreihe weitverbreitet, so eosinophile und basophile, andere: Spezialgranula, kommen nur bestimmten Klassen zu. So haben Mensch und Affe neutrophile, Kaninchen und Meerschweinchen pseudoeosinophile, die Vögel wiederum ganz andere Granula. Auch hier muß auf das nachdrücklichste betont werden, daß die eosinophile Körnelung bei zwei verschiedenen Tieren keineswegs chemisch identisch zu sein braucht, trotz gleicher Farbenaffinität. Man prüft ja mit den Färbungen nicht auf einen bestimmten chemischen Körper, sondern lediglich auf Affinität zu Säuren oder Basen. Man orientiert sich also gar

nicht über die Kardinalfrage, chemische Identität oder nicht, sondern nur über eine wohl gar nicht besonders wichtige Nebenfrage. So gelingt es denn auch gar nicht selten, durch neue Reaktionen zwei acidophile Granulationen als durchaus heterogen nachzuweisen.

Literatur über vergleichende Embryologie, Anatomie und Histologie der Leukopoëse.

Arnold, Virch. Arch. Bd. 140. — Ascoli, Arch. mikr. Anat. Bd. 53. b. Petromyzon. — Beard, Anat. Anzeiger. 1900. L. aus Thymus. — Bésançon et Labbé, Granula. Gewebe. — Bizzozero u. Torre, Virch. Arch. Bd. 95. Gewebe. — Blumenthal, Ann. soc. royales des Scienc. nat. Bruxelles. Fasc. 2. 1904. Organ- u. Zellstudien. — Bryce, Transact. Royal. Soc. Edinb. 1904. Bd. 41. Lepidosira. Gewebe u. Zellen; Brit. med.. Journ. 1904; Journ. of Anat. and Physiol. 1906. — Ciaccio, Compt. R. soc. biol. 1906. Fische, Niere. Myeloides Gewebe. — Cuénot, Compt. R. Acad. des Sciences 1903. Decapoden. — Cullen, John Hopkins Hosp. Bull. 1903. L. der Vögel. — Dominici, Compt. R. soc. biol. 1900. Kaninchen. Struktur d. Organe. — Drzewina, Compt. R. soc. Biol. 1904 u. Arch. de zool. expér. 1905. Bd. 33; große Verbreitung d. myeloid. Gewebes b. Fischen. — Ehrlich, Die Anämie. Granula. — Ghika, I.-D. Paris 1901. Thymus. — Goodall, Journ. of Physiol. 1905. Thymus. — Hamar, Ant. Anzeiger. 1905. Thymus. Bd. 27. — Hayem, Compt. R. soc. biol. Paris 1899. Pferd. L. — Hirschfeld, Virch. Arch. Bd. 149. 1897. Granula bei Tieren. — Lang, Jenenser Zeitschrift. Naturw. Bd. 38. 1903. Anneliden. — Meinertz, Virch. Arch. Bd. 168. 1902. Granula. — Nusbaum u. Prymak, Anat. Anz. 1901. Thymus. Knorpelfische. — Pappenheim, Virch. Arch. Bd. 145. Granula. 151. Gewebe. — Rawitz, Arch. mikr. Anat. Bd. 54. 56. Fische. — Schtschukin, Vortrag. St. Petersburg. Ref. Fol. haem. 1904. S. 712. Tiere, embryonales Blut.

Pathologische Leukopoese der Organe.

Wie bei der pathologischerweise in Milz, Leber usw. auftretenden Erythropoëse ist auch lange Zeit lebhaft darüber gestritten worden, ob unter Umständen embryonal myeloid tätige Organe diese Funktion wieder aufnehmen könnten. Erst in neuester Zeit ist diese Frage und zwar im positiven Sinne entschieden worden, während die früheren Angaben keineswegs zwingend vorgebracht worden sind. Wenn man z. B. wie Japha und Fränkel, auf Lymphdrüsenabstrichen bei Scharlach einige Myelocyten findet, so ist das ohne jede Beweiskraft, weil bei Scharlach in jedem Kubikmillimeter Blut Hunderte dieser Zellen anwesend sein können. Die feinere Histologie erst kann dieses Problem lösen, indem sie ganze Komplexe von myeloidem Gewebe an abnormer Stelle demonstriert. Abstrichpräparate sind nur dann beweisend, wenn z. B. reichlich Myelocyten und Vorstufen derselben, eventuell auch kernhaltige Rote, getroffen werden, diese Zellen aber im Blute gefehlt haben oder doch sehr spärlich gewesen waren.

Die **pathologische Myelopoëse der Leber** erfolgt ganz wie beim Embryo in den Leberkapillaren und außerdem perivaskulär. Sie ist regelmäßig bei

myeloider Leukämie und stets sehr hochgradig zu finden. Außerdem kommt sie gewöhnlich auch in ausgedehntester Weise bei kongenitaler Lues vor (Hecker, Erdmann, Kimla, Schridde, eigene Beobachtungen), bei verschiedenen Kinderkrankheiten (Swart, Nattan-Larier), bei Osteosklerose und Carcinom des Knochenmarkes (Kurpjuweit, Askanazy, Nauwerk und Moritz, eigener Fall), bei schweren Anämien und experimentellen Blutgiftanämien (Erich Meyer und A. Heinecke), bei experimentellen Infektionen der Tiere (Nattan-Larier) und ist wohl noch vielfach anzutreffen, sobald mehr nach ihr gefahndet wird.

Über die **myeloide Umwandlung der Milz** ist die Zahl der Beobachtungen schon sehr groß. Bereits ist auch die Annahme einiger Autoren erwähnt worden, daß die menschliche Milz schon normal einige Myelocyten enthalte (v. Ebner, Sternberg, Kurpjuweit). Für einige Säugetiere ist dies auch nachgewiesen, so für die Maus (Aschheim, Wolff), für das Beuteltier (Pappenheim), das neugeborene Meerschweinchen (Dominici), normales Kaninchen (Dominici und eigene Beobachtungen).

Die myeloide Umwandlung der Pulpa kann eintreten im Verlauf von Infektionskrankheiten wie kongenitale Lues (eigene Beobachtung, Kimla), Pneumonie (Uskoff), Scarlatina (Klein), Diphtherie (Simon), Variola (Weil), Erysipel (Wolff). Bei den verschiedensten Infektionskrankheiten haben Sternberg und Kurpjuweit dasselbe beschrieben.

Experimentell kann die Metaplasie bei Tieren durch Infektion oft leicht erzielt werden (Dominici, Bésançon et Labbé, Nattan-Larier), besonders wenn noch Anämie geschaffen wird. Auch bei schweren Anämien des Menschen (Wolff, Hirschfeld, Kurpjuweit, Naegeli, Sorochowitsch, Erich Meyer und Heinecke, Swart, Kerschensteiner), wie experimentell bei Tieren (Dominici, Heinz, Bésançon et Labbé, Ribadeau-Dumas [Bleianämie], Erich Meyer und Heinecke), ist dieselbe Veränderung konstatiert.

Regelmäßig dürfte sie gefunden werden, wenn maligne Tumoren im Knochenmark wuchern (Carcinom: Kast, Frese, Kurpjuweit, Askanazy; Lymphomatosen: Hirschfeld, Fol. haemat. 1906 als Kombin., lyphat. und myeloider Leukämie), ebenso bei Osteosklerose (Nauwerk und Moritz, Askanazy), endlich ist sie sogar bei Plethora vera (Hirschfeld) beobachtet.

Von höchster Bedeutung ist die Tatsache, daß es niemals die Follikel oder Keimzentren sind, welche umgewandelt werden. Der große Lymphocyt als Stammzelle galt den Unitariern als dasjenige Gebilde, welches diese Weiterentwicklung durchmachen könne. Mit Triumph wurde daher stets auf diese Metaplasie in lymphatischen Organen hingewiesen, und sie als das stärkste Argument gegen die dualistische Lehre verwertet. Grausam ist die Enttäuschung. Nur die Pulpa, die ja auch embryonal allein myeloide Formationen besitzt, macht die Metaplasie durch. Ja noch mehr! Durch

das neue myeloide Gewebe werden die Malpighischen Körperchen vom Rande her erdrückt und zum vollständigen Untergang geführt (Beobachtungen von Erich Meyer und Heinecke, Naegeli, Kerschensteiner, Swart). Ich wüßte keine Tatsache, die mit dieser Kraft für den Unterschied, ja für die Feindschaft zwischen dem myeloiden und lymphatischen Gewebe spricht!

In den **Lymphdrüsen** geht der gleiche Prozeß und unter denselben Bedingungen vor sich, bei Infektionen (Hirschfeld), Variola (Weil), Lues (Schridde), bei experimentellen Infektionen der Tiere (Dominici), bei Anämien (Hirschfeld, Naegeli, Sorochowitsch, Kurpjuweit, Swart), bei Osteosklerose (Nauwerk und Moritz), bei Knochenmarkscarcinom (Kurpjuweit), ohne ersichtliche Ursache einmal in den Axillardrüsen (Aschoff), sehr häufig bei myeloider Leukämie.

Der Ort der Metaplasie liegt hier in der Marksubstanz, im engsten Anschluß an dilatierte Gefäße. Oft ist das myeloide Gewebe aufs schärfste vom lymphatischen abgegrenzt. Auch hier fehlt jede Beziehung zu den Lymphocyten und auch hier führt schließlich die Wucherung zur Erdrückung der Follikel, nie zu ihrer Umwandlung.

In der **Thymus** haben Schridde bei Lues, Ghika unter pathologischen Verhältnissen, nie normal, in der **Niere** Schridde und Swart bei Lues, letzterer auch bei Kinderanämien und einem Neugeborenen, dessen Mutter an Sepsis gelitten, dieselben myeloiden Herde gesehen, und alles spricht dafür, daß schließlich an allen möglichen Orten perivaskuläre Myelocytenlager auftauchen können, so bei kongenitaler Lues in einer eigenen Beobachtung. Es entspricht dies eben jenem bei niederen Tieren und jüngsten menschlichen Embryonen konstatierten Befunde, daß myeloides Gewebe nicht auf Organe lokalisiert zu sein braucht.

Der Zweck der myeloiden Metaplasie ist klar. Sobald durch schwere Infektion, hochgradige Anämie, Osteosklerose, maligne Tumoren das Knochenmark in seiner Funktion gelähmt ist oder wie bei Leukämie und Plethora pathologisch intensiv wuchert, treten kompensatorisch die extramedulären Bildungen auf. Wie das möglich ist, macht der Erklärung immerhin Schwierigkeiten. Völlig haltlos ist die Theorie der Omnipotenz der großen Lymphocyten; darüber brauche ich kein Wort mehr zu verlieren. Ebenso unannehmbar ist die Verschleppung von Knochenmarkzellen; denn gar nicht selten enthält das Blut gar keine Myelocyten. Es bleibt wohl nichts anderes übrig, als den Adventitiazellen, die ja embryonal (siehe Leber! Knochenmarkbildung!!) myeloides Gewebe geschaffen haben, unter bestimmten pathologischen Verhältnissen auch postembryonal dieselbe Fähigkeit wieder beizulegen.

Viel weniger beachtet ist das Auftreten lymphatischer Bildungen unter denselben Verhältnissen. Das hat seinen guten Grund darin, daß das lym-

phatische Gewebe als das onto- und phylogenetisch später auftretende nicht auf ein Organ im postembryonalen Leben reduziert ist, sondern fast ubiquitär (RIBBERTsche Lymphknötchen!) getroffen wird und daher sehr leicht lokal reagiert. Von einem postfötalen Wiederaufwachen kann man daher gar nicht reden. So gibt es keine embryonalen Vorstadien der bei Typhus, Scharlach usw. bekannten interacinösen Lymphome oder der bei lymphatischer Leukämie häufigen Lymphome in den Nieren, im Herzmuskel und Knochenmark. Einzig bei der Thymus, dem phylo- und ontogenetisch ältesten lymphatischen Organe, das in der Regel vom zweiten Lebensjahre an sich zurückbildet, könnte man von Wiedererwachen sprechen. In der Tat wird die Thymus bei lymphatischer Hyperplasie (Leukämie und Lymphomatosen) groß und mächtig. Gleichwohl ist die Parallele mehr scheinbar. Das Fettgewebe des Thymusrestes enthält noch kleine Lymphocytenreste; diese sind es, die wuchern. Mithin existiert beim lymphatischen Gewebe kein eigentliches Wiedererwachen, keine Metaplasie, sondern nur eine Hyperplasie.

Literatur der patholog. Myelopoëse
mit Ausschluß der Leukämie und der Myelomatosen.

ASCHHEIM, I.-D. Freiburg 1902. — ASCHOFF, Verhandl. deutsch. Path. Ges. 1904. — ASKANAZY, daselbst u. Münch. m. W. 1904. — BÉSANÇON et LABBÉ, Traité d'hématologie. — DOMINICI, Arch. d. méd. exp. 1900. 1901. 1902; Compt. R. soc. biol. 1900. — ERDMANN, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 74. — FRESE, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 68. — GHIKA, Thèse de Paris 1901. — HECKER, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 61. — HEINZ, Virch. Arch. Bd. 168. — HIRSCHFELD, Berl. kl. W. 1902; Med. Klinik 1906; Fol. haem. 1905 u. 1906. — JAPHA u. FRÄNKEL in EHRLICH, die Anämie I. — KAST, Deutsch. Arch. f. kl. Med. Bd. 76. — KERSCHENSTEINER, Münch. m. W. 1905. — KIMLA, Wiener m. W. 1905. — KLEIN in Gundobin, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 35. — KURPJUWEIT, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 77 u. 80. — ERICH MEYER u. A. HEINECKE, Münch. m. W. 1906 u. Verhandlg. deutsch. Path. Gesellsch. 1905. — NAEGELI, Korr. f. Schweiz. Ärzte. 1904. — NATTAN-LARIER, Thèse de Paris 1902. — NAUWERK u. MORITZ, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 84. — PAPPENHEIM, Virch. Arch. Bd. 157 u. Fol. haem. 1904—1906. — RIBADEAU-DUMAS, Arch. gén. de méd. 1903. — M. B. SCHMIDT, Zieglers Beitr. Bd. 11. — SCHWARZ, Virch. Arch. Bd. 179. — SCHRIDDE, Verhandlg. deutsch. Path. Ges. 1905; Kongreß f. inn. Med. 1906. — SIMON, Journ. phys. et path. gén. 1903. — SOROCHOWITSCH, I.-D. Zürich 1904. — STERNBERG, Zieglers Zentralblatt 1905 u. Deutsch. Path. Ges. 1905. — SWART, Virch. Arch. Bd. 182. — USKOFF cit. b. Gundobin, siehe KLEIN. — WEIL, Thèse de Paris 1900. — WOLFF, Berl. kl. W. 1902; Zeitschr. f. kl. M. Bd. 45; Deutsch. W. 1904. V. B. S. 649.

UNTERGANG DER LEUKOCYTEN.

Manche Autoren suchen den Untergang der weißen Blutkörperchen im strömenden Blute zu beobachten. So sind denn durch derartige Studien alle möglichen Degenerationsformen, „Schollen“ und „Schatten“ be-

schrieben worden. Alle derartigen Bildungen sind zum größten Teil in das große Reich der Artefakte zu verweisen, wie die Herstellung tadelloser Präparate beweist. Höchstens ist zuzugeben, daß pathologische Formen, wie die großen Lymphocyten, besonders leicht verletzbar sind; doch beweist das weit eher zarten jugendlichen Bau als gealterte Formen, wie namentlich die genauere Untersuchung der Kerne nahe legt.

Das Ausschalten und der Untergang funktionsuntüchtiger Elemente vollzieht sich in Milz und Knochenmark. Hier trifft man in den Makrophagen die Leukocyten und ihre Reste neben den Trümmern von roten Blutkörperchen. Ein Teil der Leukocyten geht dem Körper auch beständig mit den Exkreten (Speichel, Stuhl) verloren.

Bekannt sind die Beziehungen zwischen Leukocytenzahl und Harnsäurebildung (Horbazewski), indem die Harnsäure ganz vorwiegend aus den Kernen der Leukocyten abzuleiten ist. Daher trifft man gewaltige Werte aller Purinkörper bei Leukämie und auch hohe Zahlen bei starken Leukocytosen.

Literatur über Untergang der Leukocyten.

Bodon, Virch. Arch. Bd. 173. — Botkin, Virch. Arch. Bd. 141. — Gumprecht, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 57. — Helly, Zieglers Beiträge. Bd. 37. 1905.

Die vitalen Phänomene und die Funktionen der Leukocyten.

Zu den bekanntesten Lebenserscheinungen der weißen Blutkörperchen gehören die amöboiden Bewegungen, die man auf dem geheizten Objekttisch für die polymorphkernigen neutrophilen und eosinophilen Zellen mit großer Deutlichkeit demonstrieren kann. Infolge dieser Lokomobilität vermögen die Leukocyten ihre Ortsveränderungen vorzunehmen, Fremdkörper mit den ausgestreckten Pseudopodien zu umschließen und in ihren Leib aufzunehmen. Endlich ist ihr Ausschlüpfen aus der Gefäßbahn, Emigration, nur als Ausfluß ihrer selbständigen Bewegungsmöglichkeit zu verstehen.

Den Lymphocyten ist früher die amöboide Bewegung abgestritten worden, besonders von Ehrlich, nach dessen Auffassung sie rein passiv vom Blute mitgeschleppt werden. In neuerer Zeit treten aber viele Autoren auch für die amöboide Bewegungsfähigkeit der Lymphocyten ein (Ranvier, Jolly, Wolff, Hirschfeld, Schridde usw.), die aber immerhin unbestrittenerweise weit weniger erheblich ist als diejenige der polymorphkernigen Gebilde. Deshalb zögern selbst diejenigen, die den Lymphocyten die Ortsbewegung nicht abstreiten, ihnen auch die Emigrationskraft zuzusprechen. Ein erheblicher Teil der Autoren tritt aber heute auch für diese letztere Möglichkeit ein; ja einzelne beschreiben selbst eine Einwanderung der außerhalb der Blutbahn im Bindegewebe entstandenen

histioiden Lymphocyten in den Kreislauf (z. B. Schridde). Als Hauptargument dient die direkte, leicht anzustellende Beobachtung des Durchtrittes (Cohnheimscher Versuch) bei den Neutrophilen. Für die Lymphocyten ist man aber darauf angewiesen, diese Zellen in Schnittpräparaten in der Gefäßwand steckend zu überraschen. Das ist bisher nicht häufig gelungen, und noch schwerer war es, von einer solchen Zelle dann zu beweisen, daß es sich wirklich um einen Lymphocyten handelt. Erst durch eine spezifische Lymphocytenfärbung ist es Schridde geglückt, überzeugende Bilder herbeizuschaffen.

Bei der Emigration der Neutrophilen und der Lokomobilität muß die Zelle sich oft außerordentlich dem gegebenen Raume anpassen. Da ist es dann nicht zu vermeiden, daß der Leukocyt und der Kern stark in der Form verändert wird. Es resultieren daraus aber niemals jene spezifischen. durch Kernalterung bedingten Nukleusformen, und es ist direkt absurd, die Kerngestalt mit Neumann und Grawitz als Effekt der Lokomotionsmöglichkeit hinzustellen. Man kann sich wirklich in der ganzen Hämatologie nichts Unglaublicheres vorstellen als diese Behauptung, die Bewegungsfreiheit mache aus einem rundkernigen Lymphocyten den polymorphkernigen Neutrophilen, und die Einengung lasse die Lymphocytengestalt erhalten oder verkümmere die polymorphkernige „Zelle zum Lymphocyten". Ich hielte es für eine Beleidigung meiner Leser, wenn ich hier, nach Besprechung der Morphologie dieser Zellen, noch Gegenbeweise gegen derartige Behauptungen vorbrächte.

Zu den vitalen Phänomenen gehören wohl noch gewisse leichte tinktorielle Variationen der Zellgranulation (siehe S. 125); aber niemals werden durch die Lebensprozesse etwa neutrophile Granulationen in eosinophile umgewandelt, wie jene Autoren behaupten, die mit Gewalt alles Spezifische und Prinzipielle niederreißen wollen.

Als Ausdruck der Lebenserscheinungen hat man gewiß auch die Abgabe der Granula in den Geweben aufzufassen; dagegen sind jene Höfe um die Mastzellen, die von vielen Beobachtern beschrieben und als Diffusion der Granulation ins Gewebe gedeutet worden sind, zweifellos nur Artefakte, geschaffen durch die Wasserlöslichkeit der Mastzellengranulation.

Von den Funktionen der Lymphocyten ist wohl

I. die **Phagocytose** seit den Forschungen Metschnikoffs die bekannteste. Die allerverschiedensten Gebilde vermögen die weißen Blutkörperchen in sich aufzunehmen; aber auch hier bestehen prinzipielle Unterschiede zwischen den einzelnen Zellarten.

Die polymorphkernigen Neutrophilen sind die Mikrophagen und nehmen die Bakterien der akuten Infektionen in sich auf (Streptokokken, Staphylokokken, Gonokokken, Meningokokken, Bakterien aller Arten); dagegen ist Phagocytose der kleinen Lymphocyten, der Mastzellen und Über-

gangsformen völlig unbekannt und wird von den eosinophilen Zellen nur überaus selten berichtet. Andererseits sind große mononukleäre Gebilde (indessen keineswegs die „großen Mononukleären des Blutes“), zum Teil wohl Endothelien, zum Teil wohl ältere Lymphocyten als Makrophagen sehr tätig und nehmen die Bakterien der chronischen Infektionen (Tuberkulose, Lepra usw.) in sich auf, ferner tierische Parasiten wie Plasmodien, dann lebloses Material wie Pigment, Melanin, Detritus, medikamentöse Stoffe, endlich absterbende Erythrocyten und Leukocyten.

Die Leukocyten schleppen all dieses Material in die hämopoëtischen Organe, besonders in Milz und Lymphdrüsen, und halten es von der Zirkulation fern.

Bei einem Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, der an Streptokokkensepsis akut zugrunde ging, erlebte ich die interessante Erscheinung, daß vor dem Tode sehr reichlich Makrophagen mit ganzen Streptokokkenketten im Blute erschienen, ganz besonders in der Agone. Hier traf ich unter vielen Tausenden von Blutzellen auch nicht eine einzige Neutrophile, so daß wohl hier die Makrophagen vikariierend für die fehlenden N. eingetreten waren. Das Auftreten der Makrophagen im zirkulierenden Blute bedeutet hier zweifellos jene bereits mehrfach erwähnte agonale Insuffizienz hämopoëtischer Organe, die darin besteht, daß auch Zellen ins Blut gelangen, die niemals sonst zirkulieren.

II. Die **fermentative Tätigkeit** der Leukocyten ist wohl die wichtigste Funktion der weißen Blutzellen und äußert sich unter den verschiedensten Bedingungen:

a) Die **antitoxische** Funktion beruht nach BUCHNER, BORDET, EHRLICH und MORGENROTH usw. auf Fermentwirkung und ist wohl die weitaus bedeutendste Abwehr des Organismus gegen alle erdenkbaren Toxine. Diese biologische Reaktion wurde bald als die ungleich wichtigere Funktion erkannt, nachdem man anfänglich die Phagocytose in ihrer Bedeutung überschätzt hatte. Wahrscheinlich gehen aber beide Prozesse nebeneinander vor sich und kann die Phagocytose nach BORDET bei hochvirulenten Bakterien nie erfolgen. Nach den Untersuchungen von WASSERMANN, R. PFEIFFER und MARX, WASSERMANN und TAKAKI usw. ist das Knochenmark der Ort der Entstehung baktericider Substanzen, die daher wohl zweifellos von den Knochenmarkabkömmlingen an den Ort ihrer Wirksamkeit gebracht werden. Auch in bezug auf die antitoxische und baktericide Tätigkeit sind die verschiedenen Leukocytenspezies völlig differente Gebilde. Bei den akuten Infektionskrankheiten nehmen die Neutrophilen den Kampf gegen Kokken und Bazillen auf. Sie sind im Blut und im Gewebe die Schutzwehr des Organismus. Bei chronischen Affektionen aber und bei Prozessen von geringerer Virulenz[1] treffen wir die Lymphocyten, so schon in älteren Exsudaten, wo ihre Zahl immer

[1] Statt Grad der Virulenz ist vielleicht nach LOSSEN die Intensität des Reizes noch maßgebender.

mehr über die Neutrophilen dominiert; dann aber gibt es auch primäre lymphocytäre Reaktion bei Prozessen, deren Virulenz offenbar geringer ist, besonders bei Tuberkulose. Bei den cytologischen Untersuchungen der Exsudate und Transsudate, die ja heute eine erhebliche Wichtigkeit erlangt haben, wird man also N. bei stark und L. bei geringerer Virulenz oder Reizwirkung zu erwarten haben und ist mithin nicht die Akuität oder Chronizität die eigentliche Ursache des verschiedenen Zellbefundes.

Die lymphocytäre Reaktion ist ganz besonders bei der Tuberkulose anzutreffen. So zeigte Bartel, daß kleine Lymphocytenhaufen die Tuberkelbazillen vernichten, und Orth, daß die Zellen der käsigen Pneumonie und der tuberkulösen Meningitis Lymphocyten sind.

Völlig anders wiederum verhalten sich die Eosinophilen, die um tierische Parasiten herum, besonders bei der Trichinosis, große Nester, um Carcinomknoten große Ansammlungen bilden und nach Ehrlich besonders in Wirkung treten bei tierischen Parasiten, bei Zerfall von epithelialer Substanz und vielleicht auch beim Untergang der Erythrocyten.

Auch den Mastzellen darf wohl sicher eine bestimmte und gleichfalls verschiedene Funktion zugeschrieben werden. Nach Fahr erscheinen sie bei der Ratte nur bei Mikroben und Toxinen, denen gegenüber das Tier immun ist. Bei Sekretstauung in der Brustdrüse (Unger) treten sie mit Eosinophilen zusammen auf, desgleichen in manchen Lymphdrüsenaffektionen.

b) Leukocyten können **oxydierende** Fermente beherbergen (Potier, Brandenburg, Erich Meyer). So gibt das Blut bei Anwesenheit von über 20 000 N. positive Guajak- und Phenolphthaleinreaktion, indem die Oxydasen die Guajakonsäure zu Guajakblau und das Phenolphthalin in alkalischer Lösung zu Phenolphthalein oxydieren.

Es handelt sich hier um typische Fermentwirkung, wie zuerst Erich Meyer erkannt und bewiesen hat. Die Lymphocyten geben die Reaktion nie. Die Angaben von Klein sind von Erich Meyer vollständig zurückgewiesen und als auf unrichtiger Technik beruhend erklärt worden. Lymphdrüsenzellen, überhaupt alle Zellen des lymphatischen Systems, Lymphocyten alter Exsudate zeigen nie positive Reaktion. Dies tun nur reife Abkömmlinge des myeloiden Gewebes. Im Gegensatz zu einer früher (1900) von mir geäußerten Vermutung kommt aber den unreifen Markzellen, den Myeloblasten, die Reaktion auch nicht zu, wie ich mich jetzt überzeugt habe. Eine akute myeloide Leukämie gab selbst bei 120 000 Leukocyten wegen Dominieren der Myeloblasten die Guajakprobe nie positiv.

Übrigens muß neben dem oxydierenden Ferment stets auch das Antiferment vorhanden sein; denn wenn man auch der Leukocytenlösung immer neue Blutmengen zugibt, so tritt die Reaktion doch nie auf, sofern eben nicht 1—2 Tropfen zum Resultate führen.

c) **Reduzierende** Fermente bewiesen EHRLICH und CHARLES, indem Methylenblau im Innern der Leukocyten farblos wird, sich aber beim Absterben der Leukocyten an der Luft wieder bläut.

d) **Peptische** Fermente der verschiedensten Art sind im Laboratorium der Leukocytenzelle vorhanden. So verdaut der Eiter Fibrin, verflüssigt Gelatine, enthält diastatische und Milch zur Gerinnung bringende Fermente, und am glänzendsten erweist sich diese Funktion bei der Autolyse.

Auch hier ist die Differenz der neutrophilen Zellen gegenüber den Lymphocyten wieder fundamental. Die N. geben Autolyse, die L. aber nie und unter keinen Umständen. Wir verstehen daher, wieso die N. im Organismus das Gewebe einzuschmelzen vermögen, die L. aber nicht, weil die letzteren eben nicht im Besitz der nötigen Fermente sind. Wir begreifen daher auch den kapitalen Unterschied im Verlauf der Pneumonie, ob dieselbe krupöser Natur ist und das Exsudat vorwiegend aus N., oder tuberkulöser Genese und die Ausfüllung vorwiegend aus L. besteht.

e) Dagegen ist nach den glänzenden Untersuchungen von MORAWITZ die Ableitung des **Fibrinfermentes** aus Leukocyten, im Gegensatz zu den früheren Anschauungen nach A. SCHMIDT, nicht mehr in der bisher gültigen Weise möglich. Nach MORAWITZ enthalten zwar die Leukocyten Thrombokinase, nicht aber Thrombogen, das ausschließlich den Blutplättchen eigen ist. Erst durch das Zusammenwirken von Thrombogen, Thrombokinase und Calcium entsteht Fibrinferment.

III. Den Leukocyten muß auch eine **resorbierende Tätigkeit** außer der Phagocytose zugeschrieben werden, indem sie flüssige Stoffe wie Toxine (METSCHNIKOFF) und flüssige Arzneimittel (CHARLES) in sich aufnehmen.

Vorläufig noch ganz unklar ist die Beteiligung der Leukocyten bei der Verdauung, obwohl gerade hier eine aktive Rolle wohl sicher vorhanden ist.

Eine Assimilation im Innern der Zelle ist von ARNOLD angenommen worden, indem er für Eisen und Fett eine Auflösung und nachher wieder eine Ausfällung oder Bindung an die Plasmosomen beschrieben hat. Dies ist indessen bisher nur für die Leukocyten des Frosches und zum Teil nur durch Vitalfärbungen nachgewiesen.

Nach CHARLES soll das Nuklein organische und sogar metallische Verbindungen eingehen. Da es sich hier aber um Versuche in vitro handelt, so scheint es zweifelhaft, ob hier vitale Phänomene vorliegen.

Über die Beteiligung der Leukocyten am Aufbau pathologischer Gewebe wird bei den histioiden Leukocyten berichtet werden.

Literatur über die Funktionen der Leukocyten.

ACHALME, Compt. R. soc. biol. 1899. — ARNOLD, Virch. Arch. Bd. 161 u. 163; Münch. m. W. 1906. — BARTEL, Wiener kl. W. 1905. — BRANDENBURG, Münch. m. W. 1900. — JAQUES CHARLES, Fol. haem. 1905 u. Monographie. Paris 1904; Vigot frères. Große Literatur! — ERBEN, Zeitschrift f. Heilkunde. Bd. 24.

1903. — Fahr, Virch. Arch. Bd. 179. — Grawitz, Kl. Pathologie III. Aufl. u. Verhdlg. der Naturf.-Gesellschaft. Breslau 1904. — Hesse, Virch. Arch. Bd. 167. — Hirschfeld, Berl. kl. W. 1901. — Jolly, Compt. R. soc. biol. Paris 1898. — Klein, Fol. haem. 1904. — Lossen, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 86. — Morawitz, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 79. 1904. — Erich Meyer, Münch. m. W. 1903. 1904. — Neumann, Virch. Arch. Bd. 174. — Orth u. Speroni, Deutsch. m. W. 1906. S. 92. — Portier, Thèse Paris 1897. — Schridde, Münch. m. W. 1905. — Unger, Virch. Arch. Bd. 151. — Wassermann, Deutsch. m. W. 1898. 1899. — Wolff, Deutsch. Ärztezeitung 1901; Berl. kl. W. 1901.

Das Knochenmark als Organ.

Welche enorme Bedeutung ein Organ besitzt, das die für das Leben so wichtigen roten Blutkörperchen und die nicht weniger bedeutungsvollen weißen granulierten Zellen liefert, ist wohl ohne weiteres klar. Die Tätigkeit des Knochenmarkes als zellbildender Ort der roten und weißen Blutkörperchen ist wohl bereits genügend erörtert worden. Wir sehen unter normalen Bedingungen alle roten Blutkörperchen, alle granulierten weißen Zellen und, nach Ansicht mancher Autoren, einige Lymphocyten aus der Medulla ossium hervorgehen. Wir machen auch von der Funktion dieses Zentralorgans das Auftauchen polychromatischer (in den meisten Fällen) und basophil granulierter Erythrocyten abhängig und verlegen selbstverständlich die Entstehung großer hämoglobinreicher Megalocyten an dieselbe Stelle, wie wir auch die Bildung hämoglobinarmer Erythrocyten bei niedrigem Färbeindex auf mangelhafte Ausbildung schon im Knochenmarke zurückführen. Auch die pathologisch vorkommenden Leukocyten entstammen, soweit sie der myeloiden Reihe angehören, ebenfalls dem Knochenmark, dessen Bedeutung für die Bildung der Antikörper bei Infektionskrankheiten (Wassermann usw.) bereits S. 139 gewürdigt wurde. Das postembryonale Erwachen myeloider Funktionen in anderen Organen darf ja das größte Interesse erwecken, spielt aber tatsächlich doch nur in seltenen Fällen eine und dann auch noch zumeist bescheidene Rolle. Wir haben also eine Menge von Momenten, um die Funktion des Knochenmarkes nach Zahl und Art der gebildeten Zellen zu beurteilen und daraus weitere Schlüsse auf die Art und die Schwere der beeinflussenden Krankheit abzuleiten. In der Tat sehen wir denn auch die verschiedensten Einflüsse in durchaus verschiedener Weise eine Änderung der Funktion vollziehen.

Die Ausdehnung des roten funktionierenden Knochenmarkes ist eine sehr variable und hängt in erster Linie vom Bedarf des Organismus ab. Beim Kinde sind die langen Extremitätenknochen noch voll roten Markes; beim Erwachsenen findet sich hier normal nur Fettmark und ist das wirklich aktive Gewebe auf die kurzen Knochen beschränkt (Wirbelsäule,

Rippen usw.). Auch hier aber ist die Masse des auspreßbaren Markes eine äußerst variable Größe, und es kann eine Sektion nur bei Untersuchung sehr vieler Knochen einen gewissen Aufschluß über die Mengenverhältnisse des Knochenmarkes geben. Rotes Mark ist nicht nur bei Anämien der verschiedensten Genese, sondern auch bei vielen Infektionen und Intoxikationen wieder an Stelle des Fettmarkes in den langen Röhrenknochen anzutreffen.

Man unterscheidet gewöhnlich neben dem roten noch Fettmark und Gallertmark. Das Fettmark füllt die Räume aus, die für die Funktion nicht gebraucht werden; es kann aber jederzeit wieder nach Bedarf unter lebhafter Neubildung roten Markes verdrängt werden. NEUMANN hat gezeigt, daß das Fortschreiten des funktionierenden roten Markes stets in den Extremitäten die Richtung vom proximalen zum distalen Ende verfolgt.

Das Gallertmark wird bei vielen Kachexien getroffen und ist verändertes Fettmark. Fasermark zeigt Dominieren der Fibrillen bei Verdrängung der Zellen.

Neben dem Ausdruck rotes Mark wird häufig als gleichwertig die Bezeichnung lymphoides Mark gebraucht. Doch erweckt dies den völlig falschen Anschein als ob dann vorwiegend Lymphocyten oder lymphoide Knochenmarkzellen (= Myeloblasten) vorhanden seien. Das ist aber durchaus unrichtig und daher der Ausdruck besser fallen zu lassen. Da aber das Mark trotz lebhafter Funktion auch nicht immer rot ist, so möchte ich den Ausdruck Zellmark (SCHUR und LOEWY) als besten annehmen. Nach dem Dominieren der Zellen unterscheiden wir heute besonders die folgenden Arten des funktionierenden Knochenmarkes:

1. Es dominieren die roten Blutkörperchen bei Zuständen intensiver Neubildung der Erythrocyten, **erythroblastisches Mark.** Das Mark ist gewöhnlich tief rot. Vorkommen: bei vielen schweren Anämien, nach Blutungen.

2. Es herrschen granulierte Markzellen (Myelocyten), **myelocytisches Zellmark.** Vorkommen: bei kräftiger Reaktion (Leukocytose), besonders bei länger dauernden Infektionskrankheiten; ferner bei myeloider Leukämie, der Krankheit mit der hochgradigsten Mehrleistung des Markes. Hier sieht das Knochenmark gewöhnlich graulich oder staubfarben aus.

3. Es dominieren die ungranulierten Knochenmarkzellen (Myeloblasten): **myeloblastisches Mark.** Vorkommen: bei schwerer Erschöpfung des Markes, ganz besonders bei perniziöser Anämie, bei Typhus abdominalis (in den mittleren und späteren Stadien des Leidens), bei Cirrhosis hepatis, beim Embryo als unentwickeltes Mark. Es ist selbstverständlich, daß das Knochenmark nicht konstant bei den erwähnten Affektionen im myeloblastischen Zustande getroffen wird; denn Dauer und Schwere des Leidens, gleichzeitiges Vorkommen anderer Krankheiten, die das Mark im entgegengesetzten Sinne beeinflussen können, und wohl

noch weitere und zurzeit wenig bekannte Momente spielen eine wichtige Rolle. Aber ungewöhnlich häufig wird bei den erwähnten Affektionen myeloblastisches Mark in der Tat gefunden, und eine Tendenz zur Entwicklung in diesem Sinne ist unverkennbar.

4. Es ist das myeloide Gewebe durch kleine oder große Lymphocyten ersetzt: **lymphatisches Mark,** so nur bei lymphatischer Leukämie und den Lymphomatosen. Von Myeloidgewebe bleiben dann gewöhnlich nur geringe Spuren, ebenso ist das Erythrocytengewebe stark verdrängt. Das Mark sieht grau aus.

5. Es herrschen Kombinationen verschiedener sub 1—4 erwähnter Befunde. Dies ist sehr häufig; ganz besonders findet man die Kombination 1 und 2, 1 und 3, 2 und 3.

In der Zahl ihres Auftretens sehr variabel sind große Parenchymriesenzellen des Markes, Myeloplaxen, Megakaryocyten mit sprossendem Kern. Sie sind von Myeloblasten abzuleiten und in Gegensatz zu stellen zu den Osteoblasten bindegewebiger Abstammung. Vereinzelt sind im Mark Plasmazellen, bei Anämien mitunter häufig blutkörperchenhaltige Zellen, Pigmentzellen, Makrophagen.

Daß es sich hier um biologische Vorgänge handelt, bei denen man deshalb auch starre Gesetze nicht erwarten darf, ist jedem Einsichtigen klar. Besonders interessant ist die Tatsache, daß mit der Entwicklung des Individuums das zunächst myeloblastische Mark mehr und mehr myelocytisch wird und nun bei Krankheiten und ganz besonders bei der perniziösen Anämie die Entwicklung wieder im umgekehrten Sinne vor sich geht. Wer denkt da nicht an den EHRLICHschen Satz, daß bei dieser Blutkrankheit ein Rückschlag der Blutbildung in embryonale Bahnen vorliege! Wenn aber EHRLICH diese Auffassung ausschließlich auf die roten Zellen bezogen hatte, so dürfen wir, wie ich schon vor längerer Zeit (1900) gezeigt habe, dieselbe nun auch auf Bau und Funktion des Knochenmarkes selbst übertragen. Es zeigt sich eben hier wie so vielfach in der Hämatologie die interessante Erscheinung, daß unter dem Einfluß ganz schwerer pathologischer Zustände eine allmähliche Entdifferenzierung, gleichsam eine Umkehrung der Ontogenie[1] zustande kommt. Die verschiedenen Schädlichkeiten beeinflussen aber offenkundig in ganz verschiedener Weise die Gewebssysteme des Organismus. Bei der perniziösen Anämie liegt der höchste Grad der Zurückentdifferenzierung des Erythrocytensystems und gleichzeitig auch des myeloiden Gewebes vor, bei Lebercirrhose findet man fast nur den Einfluß auf das letztere System, bei Chlorose gar ist ein Einfluß auf die Leukopoëse fast gar nicht wahrnehmbar und erscheint zunächst einzig eine partielle auf die Hämoglobinausbildung beschränkte Abnormität der Erythropoëse.

[1] Wie diese Änderung des histologischen Bildes zustande kommt, wird später erklärt werden.

Unter allen Umständen handelt es sich bei der Entwicklung von neuem Zellmark auf Kosten des Fettmarkes um regenerative Prozesse, besonders bei Anämien, Infektionen, Tumoren usw. Durch eine derartige Metaplasie soll eine Knochenmarktätigkeit in größerem Umfange den Einfluß des Leidens bekämpfen, obwohl das neue Mark oft keineswegs vollwertig ist.

Eine viel schwerere Läsion liegt aber dann vor, wenn der Einfluß des gleichen Leidens auf das Knochenmark jede oder doch jede umfangreichere Umwandlung des Fettmarkes in funktionierendes rotes Knochenmark verhindert, also jede Metaplasie zurückhält. Man spricht jetzt von aplastischem Knochenmark, das trotz des Reizes und wohl wegen der großen Intensität desselben reaktive Vorgänge nicht aufweist. In der ganzen Pathologie sehen wir in ähnlicher Weise Organe auf mäßige Reizwirkungen reagieren, auf intensive aber versagen.

Man hat die Aplasie, diesen Torpor des Markes, als etwas durchaus prinzipiell Verschiedenes von der Metaplasie betrachtet wissen wollen. Das ist unrichtig. Es liegen nur quantitative Differenzen vor. Ich konnte zeigen, daß auch bei der aplastischen Form der perniziösen Anämie das an normaler Stelle z. B. in den Rippen vorhandene Zellmark die charakteristische Retroentdifferenzierung durchmacht (bis zu 90 und 95% kleine Myeloblasten und äußerst zahlreiche Megaloblasten); in anderen Fällen scheint indessen auch hier die Metaplasie zu fehlen. Alsdann ist in Analogie derselben biologischen Erscheinung in anderen Organen die Erklärung darin zu sehen, daß die Intensität der Noxe zu groß ist, und jede Abwehr des Organismus gar nicht aufkommt. In der Tat verlaufen solche Fälle auch stets rapide.

Die Aplasie kann manchmal aus dem Blut diagnostiziert werden. Das Blut zeigt keine jugendlichen Elemente, die sonst unter denselben pathologischen Bedingungen, aber bei lebhafter reaktiver Proliferation, erscheinen; so ist folgender Befund für aplastische perniziöse Anämie typisch: Keine Megalo- und keine Normoblasten, keine polychromatischen und keine basophil gekörnten Erythrocyten. Sehr wenig Zellen der myeloiden Reihe, bei totalem Torpor sogar nicht einmal Megalocyten.

Die Wirkung einer kräftigen Proliferation des Erythrocytengewebes auf das zirkulierende Blut besteht im Auftreten zahlreicher kernhaltiger roter Blutkörperchen; es ist der Zustand der sogenannten Blutkrise.

Als die funktionelle Äußerung einer myelocytischen Metaplasie ist unter Umständen die Leukocytose granulierter Leukocyten anzusehen; doch kann natürlich eine neutrophile Leukocytose auch von einem myelocytisch-myeloblastischen Mark unterhalten werden, und kommt zweifellos auch ohne Metaplasie dann vor, wenn das normale Zellmark den Ansprüchen genügt.

Das Ergebnis der Umwandlung des Markes in Myeloblastenmark ist oft eine dauernde oder sehr lange währende Verminderung der polymorphkernigen Leukocyten und das Auftauchen von Myeloblasten im Blute. Die Ersetzung des Markes durch lymphatische Gewebe muß durch Zurücktreten der myeloiden Zellen und abnormes Hervortreten lymphatischer Elemente erkennbar sein.

Das eben Besprochene sind Grundzüge, allgemein zu nehmende Prinzipien, die aber die Richtschnur geben. Ausnahmen kommen häufig vor, wie bei allen biologischen Erscheinungen. Lassen sich diese Ausnahmen erklären, dann stützen sie nur die Gesetze. So ist das Vorkommen relativ zahlreicher Myeloblasten im Marke trotz neutrophiler Leukocytose im Blute bei sehr langem Bestand derselben zweifellos richtig als drohende Insuffizienzerscheinung zu deuten.

Wir können also manchmal aus dem Blutbefunde auf die Funktion des Markes schließen und bei genügender Beobachtung und kritischer biologischer Überlegung zuweilen auch den anatomischen Zustand des Knochenmarkes diagnostizieren.

Eine einzelne Funktion des Knochenmarkes kann häufig in verschiedener Weise gestört sein. Verfolgen wir z. B. die Erythropoëse! Welch ein Unterschied in der Ausbildung der roten Zellen! Bei überhasteter, aber normaler Regeneration die Entsendung hämoglobinarmer Blutkörperchen, desgleichen bei Tumorkachexien, vielen Intoxikationen und Infektionen; im Gegensatz dazu aber bei Kinderanämien und perniziöser Anämie die Ausbildung von Riesen mit viel Hämoglobin.

Noch viel spezifischer, eklektischer ist der Einfluß der verschiedenen Affektionen auf die einzelnen Arten der weißen Zellen. Da gibt es Krankheiten, die in besonderer Weise zur Vermehrung der eosinophilen oder basophilen oder neutrophilen Zellen, oder auch zum Zurückdrängen und gar Verschwinden einzelner Zellformen führen.

Knochenmark.

Literatur über allgemeine Histologie, Cytologie und Funktion des Knochenmarkes. Siehe auch die Kapitel über Erythropoëse und Leukopoëse. Viele spezielle Verhältnisse können erst im speziellen Teil behandelt werden.

Arnold, Virch. Arch. Bd. 93. 95. 97. 140. u. 144. — Askanazy, Münch. m. W. 1904. — Benda, Verhandlgn. Gesellsch. Phys. Berlin 1896. — Bettmann, Zieglers Beiträge. Bd. 23. — Bizzozero, Virch. Arch. Bd. 52. — Blechmann, Arch. f. Heilk. Bd. 19. — Cohnheim, Virch. Arch. Bd. 68. — Cornil, Arch. de phys. norm. et path. 1887. — Denys, La cellule. Bd. II u. IV. — Dominici, Compt. R. soc. biol. Paris 1899. — Engel, Deutsch. m. W. 1898. — Foà, Verhandlgn. Naturf.-Vers. 1898. — Geelmuyden, Virch. Arch. Bd. 105. — Grohe, Berl. kl. W. 1881. 1884. — Haushalter u. Spillmann, Journ. de physiol. et path. int. 1900. — Hesse, Virch. Arch. Bd. 167. — Hirschfeld, Virch. Arch. Bd. 153. — Horwitz, I.-D. Zürich 1904 u. Wien. med. W. 1904. — Jolly, Compt. R. soc. biol. 1898;

Arch. Anat. micr. Bd. III. 1900. — LENGEMANN, Ziegl. Beitr. Bd. 29. — LITTEN, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1881. — LITTEN u. ORTH, Berl. kl. W. 1877. — MARWEDEL, Ziegl. Beitr. Bd. 22. — H. F. MÜLLER, Deutsch. Arch. Bd. 48. — NAEGELI, Deutsch. m. W. 1900; Korr.-Bl. f. Schw. Ärzte 1901; Gazetta degli Ospedali 1901. — NEUMANN, Arch. d. Heilk. Bd. X; Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1882. — OBRASTZOW, Virch. Arch. Bd. 84. — PAPPENHEIM, Virch. Arch. Bd. 145. 151. 159; Zeitschr. f. kl. M. Bd. 43; Fol. haem. 1904—1906. — PONFICK, Virch. Arch. Bd. 56; Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1870. — RECKZEH, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 54. — RINDFLEISCH, Virch. Arch. Bd. 121. — ROBIN, Journ. de l'anat. et de la physiol. 1874; Gaz. méd. de Paris 1849. — ROGER et JOSUÉ, Suite des monogr. cliniques 1899; Compt. R. soc. biol. 1899. — RUBINSTEIN, Zeitschr. f. kl. Med. Bd. 42. — SCHUR u. LOEWY, Zeitschr. f. kl. Med. Bd. 40. — SENATOR, ibidem Bd. 54 u. Deutsch. m. W. 1904. — WASSERMANN, siehe voriges Kapitel. — WERIGO u. JEGUNOW, Pflüg. Arch. Bd. 84. — WOLOWNIK, Zeitschrift f. kl. Med. Bd. 56. — WOLFF, Berl. kl. W. 1905.

DIE LEUKOCYTOSE.

Die Frage der Entstehung der Leukocyten hat seit VIRCHOW die weitesten Kreise beschäftigt, und leider ist auch heute eine volle Übereinstimmung der Autoren noch nicht erzielt. Meines Erachtens freilich ist das Problem heute gelöst und zwar durchaus im Sinne der EHRLICHschen Ausführungen, wenn auch mit einigen Modifikationen und Erweiterungen.

Fast alle Autoren stehen heute zu der Auffassung, daß die gewöhnliche Leukocytose eine Funktion des Knochenmarkes darstellt; eine kleine Minderzahl ist aber noch nicht bekehrt.

Man spricht von Leukocytose, wenn die Zahl von 10 000 weißen Blutkörperchen im Kubikmillimeter überschritten ist. Ganz richtig ist zwar diese Begriffsbestimmung nicht; denn es kann nicht nur bei normaler, sondern sogar bei verminderter Leukocytenzahl eine einseitige Vermehrung einer Zellspezies, z. B. der Eosinophilen, vorliegen, die doch nicht anders denn als eosinophile Leukocytose gedeutet werden darf.

Gewöhnlich wird hervorgehoben, daß unter Leukocytose ein vorübergehender und symptomatischer Zustand im Gegensatz zu der dauernden Vermehrung bei Leukämie verstanden werden müsse. Im großen ganzen ist das praktisch richtig, prinzipiell aber unrichtig, und im speziellen kann auch eine leukämische Krankheit unter bestimmten Bedingungen nicht konstant hohe Zahlenwerte aufweisen (siehe Leukämie). Schließlich ist auch der Blutbefund der Leukämie lediglich ein Symptom und nicht die Krankheit selbst.

Noch schwieriger ist eine Trennung zwischen Leukämie und Leukocytose nach dem Grade der Vermehrung. Die früher festgesetzte Grenze, 50 000, ist völlig haltlos. Ganz gewöhnliche infektiöse Prozesse können, wenn auch nicht gerade häufig, höhere Werte erzeugen, und noch viel ge-

wöhnlicher vermag eine beginnende oder durch Therapie oder interkurrente Affektionen beeinflußte Leukämie ganz wesentlich tiefere Zahlen uns vorzuführen.

Entschieden richtiger ist die Scheidung beider Zustände nach dem Charakter der Zellen. Bei der Leukocytose liegt (fast) durchgehends eine Vermehrung der polymorphkernigen, im Blute normal vorkommenden Zellen vor, bei Leukämie sind dagegen abnorme pathologische Formen sehr häufig. Aber auch hier stören zahlreiche Spezialfälle jede prinzipielle Definition. Hier und da läßt auch eine einfache infektiöse Leukocytose Myelocyten, ja in seltenen Fällen selbst in ansehnlichen Werten[1] aufmarschieren, und noch viel häufiger verlassen fast alle abnormen weißen Blutzellen bei therapeutisch oder durch anderweitige Krankheiten beeinflußten Leukämien das periphere Blut.

Jede Definition, die beide Zustände abgrenzen will, scheitert; denn in bezug auf die Leukocyten ist ein stets prinzipieller Unterschied eben einfach nicht vorhanden. Hier liegen fließende Übergänge vor; und das ist auch sehr verständlich, denn das Blutbild der myeloiden Leukämie ist die Leukocytose einer spezifischen, uns noch unklaren Noxe. Aber dennoch ist in 999 auf 1000 Fällen die Unterscheidung möglich, ja spielend leicht, wenn die erwähnten Kriterien der Zahl und Art der Leukocyten neben dem klinischen Bilde der Krankheit berücksichtigt werden. Auch die eigentlichen Grenzfälle werden bei längerer und kritischer Beobachtung bald entschleiert.

Viel größer als die Gefahr, eine Leukämie nicht zu erkennen, ist die Versuchung für manche Autoren, bei Anwesenheit relativ zahlreicher pathologischer Leukocyten — selbst bei niedriger Gesamtzahl — eine atypische Leukämie zu diagnostizieren. Diese Fälle können nicht kritisch und skeptisch genug betrachtet werden. Sie verflachen den Begriff Leukämie und stiften Verwirrung und Unklarheit an.

Die Herkunft der Leukocytosezellen ist für jeden, der prinzipielle Verhältnisse nicht leichthin preisgibt, durchaus klar. Einmal sind es ja dieselben Zellen, die normal im Blute kreisen, nur in vermehrter Zahl, und die wenigen abnormen Formen (z. B. Myelocyten) trifft man normal auch nirgends anderswo als in den blutbildenden Organen. Mithin weist die Histologie der Leukocytose absolut zwingend auf die hämopoëtischen Gewebe hin als den Ursprungsort der Leukocytose.

An eine amitotische Vermehrung im Blute selbst (Buchner und Römer) ist nicht entfernt zu denken. Eine solche kommt unter keinen Umständen vor, und die dafür herangezogenen histologischen Bilder sind

[1] Vergleiche meine Zählung bei einer puerperalen perniziösen Anämie, kombiniert mit Sepsis, wo bei ca. 30 000 Leukocyten 25% Myelocyten sich fanden, ein Wert, der von den meisten Leukämien nicht erreicht wird.

wohlbekannte Artefakte. Die von Rieder und Schulz behauptete ungleiche Verteilung der Leukocyten und die stärkere Ansammlung in der Peripherie ist entscheidend durch genaue Zählung widerlegt, übrigens durch die feinere Zellmorphologie ebenfalls als gänzlich unmöglich nachgewiesen. Die alte Virchowsche Auffassung, daß Lymphdrüsenreizung der Leukocytose zugrunde liege, ist im allgemeinen unrichtig; denn die Zellen der gewöhnlichen Leukocytosen sind in ihrer dominierenden Zahl spezifisch granuliert und können daher lediglich dem myeloiden Gewebe entstammen. Einzig für die ziemlich seltenen Lymphocytosen ist die Abstammung aus dem lymphatischen Gewebe gewiß und mit guten Argumenten bewiesen.

Fast unglaublich ist es, daß heute noch, trotz der Forschungen von Cohnheim und Ehrlich, einzelne, freilich nicht mehr viele Autoren, aber selbst Hämatologen (Grawitz), mit der sogenannten lokalistischen Theorie rechnen, nach welcher die Zellen der Leukocytose aus dem entzündeten oder vereiterten Gewebe retrograd ins Blut eingewandert wären. Freilich wagt man heute diese Genese kaum ausschließlich mehr zu vertreten. Die Argumente für die Knochenmarkabstammung sind eben doch zu zwingend. Aber es ist bezeichnend für die Denkweise gewisser Autoren, daß sie zwei derartig prinzipiell verschiedene Bildungen friedlich nebeneinander zulassen, während doch notwendig die eine Auffassung die andere ausschließt, sonst gibt es kein Prinzip und kein System mehr.

Überaus kläglich sind auch die Argumente für diese lokalistische Theorie. Daß man hier natürlich mit den so oft mißbrauchten Übergangsbildern kommt, ist fast selbstverständlich. Einzelne Autoren, besonders unter den pathologischen Anatomen, die nicht genügende Kenntnisse von der feineren Morphologie des Blutes und der Bildungsorgane besitzen, glauben immer noch, es könnten Leukocyten fast überall im Gewebe entstehen und dann ins Blut gelangen. Von der famosen Schlummerzellentheorie angefangen bis auf die heutigen Theorien über histioide Leukocyten (siehe diese!) wird unermüdlich die Entstehung der Leukocyten aus beliebigen Gewebszellen, z. B. aus Stützgewebe (!!), geschildert und gar nicht berücksichtigt, welch hoch entwickelte und hoch differenzierte Zellen die Leukocyten sind und wie die Lehre der strengen Spezifität der Gewebszellen überall siegreich vordringt. Werden dann gar einkernige granulierte Zellen in Gewebsprodukten (z. B. eosinophile in der Bronchialwand und dem Sputum bei Asthma) gefunden, so gilt der Beweis für die histiogene Genese für geliefert. Ein genaueres Studium zeigt aber zwingend, daß diese Zellen gar keine Myelocyten sind, sondern Involutionsformen, Degenerationen polymorphkerniger weißer Blutkörperchen, die sich leicht durch die kleine Statur, den kleinen Kern und namentlich durch das völlige Versagen der Kernstrukturfärbung verraten. Das alles habe ich so häufig kontrolliert, daß ich direkt den Satz aufstelle, es hat noch gar niemand

einen rechten neutrophilen Myelocyten im Eiter oder im entzündeten Gewebe beobachtet, ebensowenig einen richtigen eosinophilen Myelocyten im Sputum.

Wenn gar die Entstehung der Leukocytose aus den Zellen der Eiterungen selbst neuerdings ernsthaft behauptet wird, so kann man diese meines Erachtens völlig unannehmbare Theorie schon dadurch widerlegen, daß noch niemand einen neutrophilen Leukocyten mit Bakterien oder Fetttröpfchen im peripheren Blute getroffen hat, was doch bei retrograder Einwanderung ab und zu vorkommen mußte, und daß Bauer selbst bei Pyämie die künstlichen Fixationsabszesse steril fand, während alle pyämischen Abszesse Bakterien enthielten.

Absolut eindeutige Beweise für die Ableitung der neutrophilen und eosinophilen Leukocytosen aus dem Knochenmark ergibt die feinere morphologische Analyse des Blutes. Dieselbe belehrt uns, daß bei der Leukocytose gar nicht mehr dieselben Zellen wie früher zirkulieren, sondern häufig eine Zellspezies, z. B. die eosinophile, vollständig verschwunden ist und dafür massenhaft unfertige Leukocyten, z. B. Myelocyten, Neutrophile mit wenig gelapptem Kern, mit deutlich basophilem Protoplasma, mit teilweise basophil reagierenden Granula usw., ja außerdem durchaus oft kernhaltige rote Blutzellen auftauchen, und es braucht geringe logische Überlegung, um zu dem Schlusse zu gelangen, daß nur eine intensive Knochenmarktätigkeit solche Verhältnisse schaffen kann. Bemerkenswert ist ferner die Tatsache, daß bei jeder Leukocytose Knochenmarkriesenzellen in den Lungenkapillaren gefunden werden (Aschoff, Lubarsch, Foà) und damit deutliche Hinweise auf das affizierte Organ geben.

Zahlreiche Untersuchungen an den Knochen weisen außerdem nach, daß das Fettmark auf Kosten des Zellmarkes verschwindet und, was ganz besonders zwingend ist, daß diejenige Leukocytenspezies, die die Leukocytose unterhält, eine riesige Vermehrung ihrer Mutterzellen, der Myelocyten, und massenhafte Mitosen aufweist. So erzeugt die experimentelle Trichinosis eine so enorme Wucherung der eosinophilen Myelocyten, daß eosinophiles Zellmark das Fettmark verdrängt und massenhafte Mitosen bietet (Opie). Außer im Knochenmark sind nirgends eosinophile Myelocyten und nirgends Mitosen zu entdecken, auch nicht in den Herden der Lungen und im Mesenterium.

Wenn in einzelnen Fällen die langen Röhrenknochen trotz länger bestehender Leukocytose nur Fett enthielten und die Metaplasie ausblieb, so muß angenommen werden, daß die übrigen Regionen des Zellmarkes zur Erzeugung der Leukocytose genügten. Ähnliche Verhältnisse kommen ja auch bei den Erythrocyten vor, z. B. konstatiert man Blutkrisen und doch keine Ausbreitung des roten Knochenmarkes.

Mit der Quelle der Leukocytose ist freilich die Ursache dieser Erscheinung noch nicht erledigt; aber es sind die Theorien von Virchow

(Lymphdrüsenreizung) nahezu, diejenigen von Buchner und Römer (Vermehrung im Blute), von Rieder und Schulz (abnorme Verteilung) und die lokalistische Theorie vollständig unhaltbar geworden.

Löwit erklärte die Leukocytose als Folge einer Leukolyse, erzeugt durch die Einwirkung der Krankheitsstoffe auf die Leukocyten. Durch den Zerfall werden Proteine frei, die nun einen formativen Reiz auf die leukocytenbildenden Organe ausüben, dessen Folge die Leukocytose ist. Prüft man beim Tiere mit Injektion von Bakterien oder Toxinen die Angaben Löwits nach, so findet man in der Tat zunächst eine, gewöhnlich nur kurz dauernde, Leukocytenverminderung.

Zur Erklärung dieser feststehenden Tatsache müssen zwei Modi der Infektion auseinander gehalten werden. Bei intravenöser Injektion von Parenchymbrei, Bakterien, Toxinen, chemischen Stoffen erfolgt eine schwere Knochenmarkläsion. Ganze Komplexe lösen sich los, gelangen in die Zirkulation und bleiben in den engen Lungenkapillaren stecken. Hier findet man zusammenhängende größere Stücke von Knochenmarkgewebe, besonders erkennbar an den Riesenzellen. Es ist dies die Parenchymzellenembolie, die auch bei menschlichen Affektionen gar nicht selten vorkommt: Aschoff (Virch. Arch., Bd. 134), Lubarsch (Verhandlg. Naturf.-Ges. 1892) und andere.

Die ausgeschwemmten Leukocyten bleiben also sofort in der Lunge haften und die Blutleukocyten sammeln sich gleichfalls dort an, wohl um die Embolien wieder zu beseitigen. Das Knochenmark verarmt an Zellen.

Bald aber setzt eine riesige Vermehrung ein; man findet massenhaft Mitosen, und als Folge dieser Hyperaktivität erscheint jetzt eine starke Leukocytose, deren Knochenmarksursprung absolut zweifellos ist.

Bei Injektionen von geringen Dosen und bei langsamer Resorption infolge subkutaner Einverleibung fehlen die Parenchymzellenembolien, die polymorphkernigen Leukocyten verschwinden aber anfänglich auch aus dem Blut. Man trifft sie in den Kapillaren der Lunge und Leber (Werigo, Goldscheider und Jacob usw.), wo sie die Eindringlinge unschädlich zu machen haben. Nachher setzt gleichfalls die Hyperleukocytose zum gleichen Zwecke ein, wenn nicht der injizierte Stoff wie das Typhustoxin (Naegeli, Studer) von vornherein eine Funktionslähmung des Knochenmarkes erzeugt. Der Ursprung der Hyperleukocytose aus dem Knochenmark ist allen Autoren, die auf diesem Gebiete gearbeitet haben, wie Löwit, Goldscheider und Jacob, Lengemann, Schlesinger, Naegeli, Studer, Dominici, Bésançon et Labbé durchaus unzweifelhaft.

Wie sehr biologische Vorgänge, und zwar ganz ausschließlich der Grad der Virulenz, diese Reaktionen beherrschen, zeigen in durchaus zwingender Weise die Erfahrungen am immunisierten Tier, das keine initiale Verminderung der Gesamtzahl, keine Ansammlung der Polymorphkernigen in den

Kapillaren und auch keine spätere Hyperleukocytose bekommt. Die Leukocyten des Blutes wie des Knochenmarkes haben hier keine Aufgabe zu lösen, und ihre vornehmste und wichtigste Aufgabe ist es eben, die Schutzwehr des Organismus zu bilden. Schwach virulente Keime rufen rasch eine starke Leukocytose hervor (TSCHISTOWITSCH, WILLIAMSON, JACOB), stark virulente dagegen lassen bald jede Reaktion vermissen (TSCHISTOWITSCH, WILLIAMSON); das Knochenmark ist insuffizient und unfähig, den Kampf durchzuführen.

Interessant ist die gleichfalls von allen Autoren gemachte Erfahrung, daß bei der glücklichen Überwindung der Infektion das Versuchstier zuerst eine Vermehrung der polymorphkernigen Leukocyten, dann eine Lymphocytose und eine Eosinophilie aufweist.

Alle diese Erscheinungen zeigt auch die menschliche Pathologie. Einzig die initiale Leukopenie wird zumeist vermißt. Es kommt eben bei natürlichen Infektionen nicht zu so brutalen Überschüttungen des Kreislaufes mit Toxinen. Dagegen erweist sich auch hier der Grad der Virulenz als Hauptmoment, das die Leukocytenkurve beherrscht, siehe die eingehenden Darstellungen im speziellen Teil. Hier genügt der Hinweis auf den Leukocytensturz beim letalen Typhus abdominalis (TÜRK, NAEGELI), auf dieselben Verhältnisse bei schwerer Pneumonie, schwerer Trichinosis (OPIE, STÄUBLI), schwerer Perityphlitis und Peritonitis (FEDERMANN).

Auch die Erholung des Menschen läßt die gleichen Stadien in der Art der Leukocytose erkennen. Bereits früher ist ja von postinfektiöser Lymphocytose und Eosinophilie gesprochen worden.

Es ist also die Funktion des Knochenmarkes, das bei Infektionen und Intoxikationen die Leukocytenverhältnisse bestimmt, und sie ist abhängig von der Schwere des Leidens. Wir haben also in der Leukocytose den Ausdruck einer Organtätigkeit und man spricht von Suffizienz des Knochenmarkes, wenn die Reaktion kräftig ausfällt, von Insuffizienz wenn sie ungewöhnlich gering ist oder fehlt. In diesem letzteren Falle kann nur sehr leichte oder ungewöhnlich schwere und prognostisch ernste Erkrankung vorliegen. Die Lösung dieser Alternative ist dem klinischen Gesamtbild mit Leichtigkeit zu entnehmen.

Die Auffassung der Leukocytose als biologische Reaktion des Knochenmarkes ist ein weiterer Beweis, daß die früheren Theorien der Lymphdrüsenreizung, der Vermehrung im Blute, der ungleichen Verteilung, aber auch die LÖWITsche Leukolyse keine Berechtigung mehr haben, und einen tödlichen Stoß versetzt diese Auffassung auch der lokalistischen Theorie, nach welcher die weißen Blutkörperchen der Entzündungs- und Eiterungsherde Blutleukocytose erzeugen. Es ist doch undenkbar, daß so unregelmäßige Haufen von eosinophilen oder neutrophilen Zellen im Gewebe und Eiter die Mengenverhältnisse der Blutzellen im Sinne biologischer Funktions-

äußerungen beeinflussen sollten. Dazu braucht es Organe von bestimmtem Bau und bestimmter Funktion; aber die Granulations- und Eiterherde sind doch wahrhaftig keine Organe.

Die vorgebrachten Argumente zur Erklärung der Leukocytose bei Infektionen und Intoxikationen, sowohl in der Experimentalpathologie, wie bei den Erkrankungen des Menschen, dürfen wohl überzeugende genannt werden. Die Virulenz und die Reaktionsmöglichkeit beherrschen die Leukocytose. Daher müssen die Leukocytenbewegungen in der menschlichen Pathologie zwar nach bestimmten Gesetzen und Prinzipien vor sich gehen, können aber wegen Ineinandergreifens verschiedener Gesetze unmöglich schematisch immer gleichartig ausfallen. Das erklärt auch die verschiedenen Befunde bei derselben Krankheit. Die vitale Reaktion ist maßgebend. Unmöglich kann lediglich nur eine verschiedene Diät oder abweichende Medikation (Grawitz) diese Differenzen bedingen. Eine solche Behauptung verrät meines Erachtens einen bedauerlichen Mangel an biologischer Auffassung vitaler Phänomene, nach der also die Schwere der Infektion gar keine Bedeutung hätte!

Sehr große Bedeutung für die Entstehung der Leukocytose ist seit den Entdeckungen des Botanikers Pfeffer, daß Zellen von chemischen Stoffen angelockt oder abgestoßen (positive und negative Chemotaxis) werden können, solchen chemotaktischen Prinzipien beigelegt worden. Es sollte die vorhandene Leukocytose die Anwesenheit positiv chemotaktischer Substanzen, das Fehlen der Vermehrung weißer Blutkörperchen das Vorhandensein negativ chemotaktischer Körper geradezu beweisen, und diese Verhältnisse hätten dann die Phänomene der Leukocytose erklärt. Schon früher (Deutsch. Arch. f. kl. M., Bd. 67, 1900) suchte ich wohl zuerst in prinzipieller Weise zu beweisen, daß die chemotaktische Lehre zwar gewiß von hoher Bedeutung ist, aber die Verhältnisse nicht genügend und namentlich biologisch nicht richtig erklärt. Durch viele chemische Stoffe lassen sich freilich Leukocytosen erzeugen; aber der chemische Körper macht im allgemeinen nicht direkt Leukocytenansammlung, sondern er beeinflußt zunächst die Funktion, die Leukopoëse des Knochenmarkes, und jetzt kann unter Umständen eine Vermehrung der weißen Zellen eintreten. So erzeugt Injektion sterilen Terpentinöles normalerweise sicher Leukocytose und Eiterung. Liegt aber die Funktion des Knochenmarkes bei schweren Affektionen (z. B. Typhus) aufs tiefste danieder, so zeigt sich (Bauer, Jacob) keinerlei Leukocytose oder Eiterung. Hat sich aber der Patient erholt und ist die Injektion schon fast ganz vergessen, siehe da, jetzt tritt der vorher gewünschte und vergeblich erwartete Fixationsabszeß auf. Nicht die chemischen Stoffe erzeugten direkt die Leukocytose, denn sie lagen ja immer aktionsbereit da, sondern die Reaktionsfähigkeit des Knochenmarkes war maßgebend. So vermissen wir bei den schwersten krupösen Pneumonien

die sonst so regelmäßige Vermehrung der Blutzellen und bei der letalen und sehr schweren Trichinosis die Eosinophilie. Die biologische und nicht die ausschließlich chemisch-chemotaktische Auffassung gibt die Erklärung. So sieht man denn immer mehr alle Forscher, die so enorme Differenzen der mäßigen und der sehr großen Toxinmengen auf Blut und Knochenmark finden, die Leukocytose als Reaktion des Knochenmarkes betrachten. Ich möchte besonders auch noch darauf hinweisen, daß unter den gleichen Bedingungen ja auch die roten Zellen sehr intensive reaktive Erscheinungen zeigen (kernhaltige, polychromatische, basophil granulierte), und hier kann ja die Chemotaxis gar nicht in Frage kommen. Die hohe Bedeutung der Chemotaxis ist selbstverständlich vollauf zu würdigen; aber es handelt sich dabei um einen sekundären Prozeß, der nicht notwendig einzutreten braucht.

Wie wenig derartige Kleinigkeiten, wie Medikation und Ernährung, gegenüber der allmächtigen und alles beherrschenden Infektion und Intoxikation eine Rolle spielen, kann schlagend dadurch bewiesen werden, daß beim Typhus alle Leukocytotica, wie Nukleinsäure, Terpentininjektionen nach Bauer, Jacob und eigenen Erfahrungen nicht im geringsten die Hypoleukocytose zu durchbrechen vermögen, ebensowenig irgend welche Arzneimittel. Dasselbe sah ich auch bei den verschiedensten anderen Leiden. Alle beim gesunden Tier und Menschen erhältlichen Leukocytenschwankungen, so die Digitalisleukocytose, die Vermehrung nach der Mahlzeit usw. können bei schweren Leiden gar nicht mehr beobachtet werden.

Ganz besonders ist die länger dauernde Leukocytenverminderung wohl stets als Funktionsstörung des Knochenmarkes (Naegeli 1900, in neuerer Zeit haben zahlreiche Autoren dieselbe Ansicht vertreten, z. B. Decastello und Hofbauer, Studer, Arneth, Flesch und Schlossberger, Kast und Gütig) und nicht als negative Chemotaxis zu erklären; denn auch bei dieser handelt es sich nicht einfach um weniger Zellen im Blute, sondern um ganz komplizierte Änderungen in der Leukocytenzusammensetzung, wobei pathologische und jugendliche Zellformen sogar entsprechend der Insuffizienz recht häufig vorkommen.

Wir halten also die Leukocytose und Leukopenie als den morphologischen Ausdruck hochgradiger biologischer Änderungen in der Knochenmarksfunktion. Das Mark bekämpft die Krankheit, bildet Antitoxine und baktericide Substanzen. Es muß vermehrtem Verbrauch und vermehrtem Untergang der als Phagocyten und Antitoxinträger tätigen Leukocyten durch rege Neubildung von Knochenmarkgewebe und damit von weißen Blutkörperchen und Erythrocyten Genüge leisten. Als einen Ausdruck dieser zahlreichen Änderungen oder Verstärkungen der Funktion sind die Erscheinungen der Leukocytose und der Zusammensetzung des Leukocytenbildes anzusehen. Daher kann es

auch nicht wundernehmen, daß die Toxine verschiedener Krankheiten ganz verschiedene Schwankungen in der Gestaltung der Leukocytose wachrufen, und daß die gleichen Substanzen je nach ihren Mengenverhältnissen bald erregend (Leukocytose) bald lähmend (geringe oder fehlende Leukocytose, pathologische Formen usw.) einwirken können. Durch dieses Verhalten aber können wir häufig aus der Funktion des Markes, wie das Blutbild sie bietet, auf Art und Grad der die Funktion beeinflussenden Affektion selbst schließen. Wir treiben also Funktionsdiagnostik, und weil die Funktionsäußerung in erster Linie mit dem Wesen der Affektion verbunden ist, so dringen wir auf prinzipielle, mitunter sogar auf nahezu spezifische Verhältnisse der Krankheit ein.

Therapeutische Anwendung der Leukocytose.

Mit der Anerkennung der Leukocyten als einer Schutztruppe des Organismus gegen die verschiedensten Feinde mußte sehr rasch auch der Gedanke einer therapeutischen Benützung der Leukocytose auftauchen, zumal die künstliche Erzeugung einer vermehrten Leukocytenzahl relativ leicht zu erzielen ist, durch Anlegung steriler Fixationsabszesse (mit Ol. Terebinthinae) oder durch Injektionen von Nukleinsäure, Milz- und Knochenmarkextrakten, Albumosen (Jacob). Wenn auch in der experimentellen Pathologie die Tiere im Zustand der Hyperleukocytose sich resistenter verhielten, so hat die Klinik einen Erfolg dieser Therapie nicht konstatieren können. Das mag zum Teil daran liegen, daß bei schweren Infektionen alle diese Leukocytotica sehr häufig versagen und gegen die übermächtige Beeinflussung des Knochenmarks durch die Toxine der Krankheit nicht aufkommen können. Zum anderen Teil ist der Grund, wie Wassermann sehr treffend hervorgehoben, wahrscheinlich darin gelegen, daß nur Organextrakte vorbehandelter Tiere, nicht aber normale Organsäfte oder beliebige indifferente chemische Stoffe einen Erfolg haben können. Im letzten Falle enthalten die Leukocyten nur Alexine, die keine sichere Beziehung zu künstlicher Immunität haben. Nur eine Leukocytose, die der Ausdruck einer Immunitätsreaktion des Knochenmarkes ist, kann therapeutisch wirksam sein.

Literatur über die Auffassung, Entstehung und Bedeutung der Leukocytose.

Arneth, Monogr. Jena 1904; Deutsch. m. W. 1904. — Bésançon et Labbé, Traité d'hématologie. Paris 1904. — Bauer, Virch. Archiv. Bd. 156; I. D. Bern 1898. — Bohland, Centralbl. f. inn. M. 1899, S. 409. — Buchner, Berl. kl. W. 1890. Nr. 47. — Decastello u. Hofbauer, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 34. 1900. — Ehrlich, Die Anämie I. Teil. Nothn. Sammlg. — Flesch u. Schlossberger, Jahrb. f. Kinderk. Bd. 62. — Gabritschewski, Annal. de l'inst. Pasteur 1890. — Goldscheider u. Jacob, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 25. 1894. — Grawitz, Klin. Pathol. d. Blutes. 1906. — Heinz, Virch. Arch. Bd. 167. — Holmes, Americ. Journ. 1905. — Jacob, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 30 u. 32; Kongreß f. innere Med. 1897; Arch. f.

Anat. u. Phys. phys. Abt. 1897. — Kast u. Guetig, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 80. — Lengemann, Zieglers Beitr. Bd. 29; Deutsch. med. W. 1899. — Limbeck, Prager med. W. 1890; Zeitschr. f. Heilk. Bd. X; Klinische Pathologie. Jena 1896. — Löwit, Studien zur Physiologie u. Pathologie des Blutes. Jena 1892. — Loewy u. Richter, Virch. Arch. Bd. 151. — Moxter, Deutsch. m. W. 1899. — Naegeli, Deutsch. Arch. f. kl. M. 1900. Bd. 67. — Rieder, Beiträge zur Kenntnis der Leukocytose, Leipzig 1892. — Römer, I. D. München 1890; Virchows Arch. Bd. 128; Berl. kl. W. 1891. — Sacconaghi, Il Morgagni 1905. — Schlesinger, Zeitschr. f. Hygiene u. Inf. Bd. 35. 1900. — Schulz, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 51. — Schur u. Loewy, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 40. — Studer, I.-D. Zürich 1903. — Tschistowitsch, Annal. de l'inst. Pasteur 1892. — Wassermann, Deutsch. m. W. 1898. — Werigo, Annal. de l'inst. Pasteur 1892. — Werigo u. Jegunow, Pflügers Arch. Bd. 84. — Williamson, Zieglers Beitr. Bd. 29.

Verschiedene Arten der Leukocytose.

Man unterscheidet je nach der Vermehrung der Leukocytenart neutrophile, eosinophile, Mastzellen-, Lymphocyten-, mononukleäre und Myelocyten-Leukocytose und sind diese Formen in den Kapiteln über die Morphologie der genannten Zellen nachzusehen. Im speziellen Teil werden wir bei den verschiedenen Krankheiten häufig auf diese diagnostisch manchmal überaus wertvollen Verhältnisse genauer eingehen.

Sehr oft kombinieren sich Vermehrungen verschiedener Formen, so ist bei der vulgären banalen neutrophilen Leukocytose gewöhnlich auch das Auftauchen von Myelocyten und sehr häufig auch eine erhebliche Zunahme der Übergangsformen vorhanden.

Physiologische Leukocytosen.

1. Die Verdauungsleukocytose

als Vermehrung der weißen Blutzellen nach aufgenommener Nahrung galt schon Nasse und Virchow als sicher, und insbesondere sollte eiweißreiche Nahrung (Hirt, Pohl) eine besonders erhebliche Zunahme erzeugen. Andere Autoren konnten indessen nichts von einer Verdauungsleukocytose entdecken, und bis auf den heutigen Tag dauert die Unklarheit und der große Widerspruch unter den Autoren fort.

Auch in bezug auf die Art dieser Leukocytose bestehen die denkbar größten Gegensätze. Während Ehrlich eine Lymphocytose als passive Einschwemmung angenommen, behaupten andere Autoren, besonders Japha, daß lediglich eine neutrophile Leukocytose auftrete, ja diese sei nur eine physiologische Tagesschwankung und zeige sich sogar bei Abstinenz von jeder Nahrung. Im Säuglingsalter fehle auch eine regelmäßige Verdauungsleukocytose.

Es gibt kaum ein Problem der Hämatologie, das heute so wenig gelöst erscheint als das vorliegende. Auch die Heranziehung von gewissen Tierversuchen (Fröschen!), aber besonders der Inanition, zur Beantwortung der Frage dürfte kaum zulässig sein; denn bei völliger Enthaltung von Nahrung werden gewiß viele Lebensprozesse sofort herabgesetzt.

Die Uneinigkeit der Autoren wird aber noch bedeutender, wenn die Genese der vermehrt im Blute auftretenden Zellen erörtert wird. Hoffmeister fand im Darm während der Verdauung eine Infiltration des adenoiden Gewebes mit Lymphzellen und nahm nicht allein eine autochthone Vermehrung dieser Zellen in den Follikeln, sondern auch eine extrafollikuläre, histogene an. Pohl ermittelte bei Hunden eine Zunahme der Leukocyten im Darmvenenblut und glaubte, daß in diesen weißen Blutkörperchen das resorbierte Eiweiß als Nährstoff den Geweben zugehe. Rieder konnte diese Zunahme der Leukocyten im Darmvenenblut überhaupt nicht finden und dachte an chemotaktische Anlockung der Leukocyten durch das resorbierte Pepton. Auch Heidenhain spricht sich entschieden dagegen aus, daß die Zellen aus der Darmwand in den Ductus thoracicus und ins Blut gelangen.

Jedenfalls fehlen zum wirklichen Verständnis der Verdauungsleukocytose, ihre Existenz angenommen, noch alle Grundlagen, und man vermißt jeden Beweis dafür, daß die Zellvermehrung im Blute ihren Ursprung in der Darmschleimhaut habe. Von einer eventuellen Lymphocytenzunahme etwa abgesehen, dürfte dies, wie auch Japha betont, absolut unwahrscheinlich sein.

Untersuchungen an menschlichen und tierischen Därmen haben wir zur Evidenz bewiesen, daß eine Bildung von Zellen der myeloiden Reihe (neutrophile, eosinophile) in der Darmwand durchaus ausgeschlossen ist, und daß dahin lautende Mitteilungen nur auf groben Beobachtungsfehlern beruhen.

Wenn also die Zahl der neutrophilen und eosinophilen Leukocyten in den Darmzotten bei verschiedener Ernährung gewissen Schwankungen unterworfen ist, so handelt es sich dabei niemals um lokale Entstehung dieser granulierten Zellen, sondern um chemotaktische Zuwanderung.

Literatur über Verdauungsleukocytose.

Burian u. Schur, Wien. kl. W. 1897. — Durante, Ref. Jahrbuch f. Kinderh. Bd. 55. — Erdely, Zeitschr. f. Biologie. Bd. 46. — Ehrlich, Die Anämie. — Grawitz, Klin. Pathologie des Blutes. III. Auflage. — Heidenhain, Pflügers Archiv. Bd. 43. — Hirt, Müllers Archiv. 1856. — Hoffmeister, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 22. 1887. — Japha, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 52. — Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 25. 1889. — Rieder, Beitr. z. Kenntnis d. Leukocytose. Leipzig 1892.

2. Die Graviditätsleukocytose.

Virchow hat bereits eine Zunahme der Leukocyten in der Gravidität, und zwar gradatim, von Monat zu Monat erheblicher, angenommen und diese entsprechend seinen Vorstellungen über die Genese der Leukocytose auf eine Schwellung der Inguinal- und Lumbaldrüsen zurückgeführt; Nasse dagegen hatte zur Erklärung an eine Steigerung des Stoffwechsels gedacht.

Als dann später mit Zählkammer und Mischpipette die Leukocytenzahl der Schwangern in exakterer Weise bestimmt wurde, da kamen außerordentlich divergierende Mitteilungen. Nach einigen Autoren sollte eine Leukocytose konstant sein (Hiffard und White nach Grawitz), nach anderen sollte sie nur bei Erstgebärenden sicher nachweisbar sein (Rieder), nach einer dritten Reihe von Autoren wäre überhaupt nur eine hochphysiologische Zahl, aber nicht eine wirkliche Leukocytose vorhanden (Wild, Zangemeister und Wagner, Greco, Ascoli und Esdra, Payer, Hahl). Arneth endlich fand bei sorgfältiger Technik nur geringe Zunahme der Neutrophilen bei Erstgebärenden, bei Mehrgebärenden keine regelmäßigen Verhältnisse, sogar manchmal Verminderung.

Es ist wohl zweifellos, daß die älteren Untersuchungen zu unrichtigen Ergebnissen geführt haben, weil einmal die täglichen Schwankungen nicht berücksichtigt worden sind und wohl ganz besonders deshalb, weil zu kleine Kammern (Thoma-Zeisssche mit nur einem Feld!) benützt wurden und die Bestimmung daher nicht auf einer genügend großen Leukocytenzahl basierte.

Die neueren Resultate zeigen jetzt aber eine erfreuliche Übereinstimmung, mit dem Ergebnis, daß eine wirklich nennenswerte Leukocytose überhaupt nicht besteht und nur, zumal bei Erstgebärenden, hochphysiogolische Werte die Regel bilden.

Die unbedeutende Vermehrung, wenn man überhaupt dieses Wort gebrauchen darf, beruht nach Arneth auf einer Zunahme der Neutrophilen.

Es ist daher die Annahme von vornherein unmöglich, daß aus dem Endometrium des Uterus als einem adenoiden Gewebe vermehrte Leukocyten ins Blut übertreten; denn neutrophile Zellen werden dort natürlich niemals gebildet. Mithin hat also auch in diesem Falle die histogene Genese der weißen Blutkörperchen wieder völlig Fiasko gemacht.

Nicht minder unwahrscheinlich dürfte die Erklärung von Hofbauer, die auch Grawitz als die plausibelste vorkommt, uns erscheinen, daß es sich um eine scheinbare Leukocytose wie bei Muskelanstrengungen durch Kontraktionen des Uterus handelt. Diese Kontraktionen sind an sich viel zu unbedeutend, um überhaupt eine Rolle zu spielen; außerdem wäre nicht einzusehen, wieso bei Mehrgebärenden der gleiche Effekt fehlen sollte.

Es dürfte somit die ganze Graviditätsleukocytose lediglich als eine sehr geringe Steigerung infolge Zunahme der vitalen Prozesse während der Schwangerschaft aufzufassen sein, wenn man es überhaupt für nötig hält, angesichts so unerheblicher, auch sonst vorkommender Differenzen nach einer Erklärung zu suchen.

Im Verlauf der Geburt ist eine ansehnliche neutrophile Leukocytose bis über 20 000 vorhanden. Sie ist wohl zum Teil als posthämorrhagische, zum Teil als entzündliche Leukocytenvermehrung infolge der Quetschungen aufzufassen und geht rasch vorüber. Die Stärke der Wehen soll nach Hahl, Birnbaum, Zangemeister und Wagner die Menge der Leukocyten erhöhen.

Im Wochenbett findet rasch ein Ausgleich der Störung statt. Zahlreichere Untersuchungen liegen hier zwar nicht vor. Die Angabe von Zangemeister und Wagner, daß durch Nachwehen wiederum ansehnliche Steigerungen bedingt werden, so daß im Puerperium aus den Leukocytenbefunden nicht leicht auf Komplikationen geschlossen werden könne, halte ich der gründlichen Nachprüfung für bedürftig.

3. *Die Leukocytose der Neugeborenen.*

Die abnorm hohe Zahl der weißen Blutkörperchen (10—20 000) beim Neugeborenen ist durch zahlreiche Untersuchungen festgestellt (Hayem, Schiff, Beyer, Rieder, Perlin, Fehrsen, Takasu, Gundobin, Zangemeister und Meissl, Arneth usw.).

Schon nach wenigen Tagen tritt ein erheblicher Abfall auf und beträgt nach Takasu das Mittel für den 5. bis 11. Tag noch 14 370 gegenüber 18 000 in den vier ersten Tagen.

Auch diese Leukocytose ist eine neutrophile. Carstanjen erhielt im Mittel für den 1. Tag 73½%, am 3. Tage 66%, am 6. Tage 42%, am 9. Tage noch 36% polymorphkernige Zellen, Takasu am 1.—4. Tage 44—84% Polymorphkernige, am 5.—11. Tage 27,6—79%.

Die Erklärung dieser Vermehrung der weißen Blutkörperchen ist nicht ganz einfach und höchst wahrscheinlich handelt es sich um verschiedene Gründe. Besonders kommen in Betracht die Momente der Geburt selbst, dann die völlig veränderte Ernährung, die anderen Bedingungen der Außenwelt, und es bedarf wohl sehr eingehender Untersuchungen, um analytisch festzustellen, welche Faktoren als besonders ausschlaggebend anzusehen sind.

Literatur über die Leukocytose während der Gravidität und beim Neugeborenen.

Arneth, Arch. f. Gynäkol. 1904. Bd. 74. — Ascoli u. Esdra, Ref. Fol. haem. 1904. S. 543. — Beyer, I.-D. Bern 1881. — Birnbaum, Arch. f. Gynäkol. 1904. Bd. 74. — Carstanjen, Jahrb. f. Kinderh. N. F. Bd. 52. 1900. — Fehrsen, Journ.

of physiol. 1903. Bd. 30. — Greco, Ref. Fol. haem. 1904. S. 543. — Gundobin, Jahrb. f. Kinderh. 1893. Bd. 35. — Hahl, Arch. f. Gynäk. Bd. 67. 1902. — Halla, Zeitschr. f. Heilk. Bd. 4. — Hayem, Du sang. Paris 1889. — Heymann, Sammelreferat. Fol. haem. 1906. S. 7. Literatur! — Hiffard and White, cit. nach Grawitz III. Auflage. — Hofbauer, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. 1897. Suppl. — Monatscheff, Arch. f. Gynäk. Bd. 36. — Payer, Arch. f. Gynäk. Bd. 71. 1904. — Perlin, Jahrb. f. Kinderh. 1903. Bd. 58. — Rieder, Beitr. z. Kenntnis der Leukocytose. 1892. — Schiff, Jahrb. f. Kinderh. 1901. Bd. 54. — Takasu, Arch. f. Kinderh. 1904. Bd. 39. — Viereck, I.-D. Rostock 1903. — Wild, Arch. f. Gynäkologie. Bd. 53. 1897 u. I.-D. Zürich 1897. — Zangemeister u. Meissl, Münch. m. W. 1903. Nr. 16. — Zangemeister u. Wagner, Deutsch. m. W. 1902. Nr. 31.

4. Die Leukocytose nach körperlichen Anstrengungen und thermischen Reizen.

Nach stärkeren körperlichen Anstrengungen und größeren Märschen sind wiederholt erhöhte Leukocytenzahlen im Kapillarblut gefunden worden. Eine Erklärung für diese vorübergehende Zunahme der weißen Blutzellen kann wohl erst gegeben werden, wenn viel eingehendere morphologische und außerdem eine Reihe von physikalisch-chemischen Analysen vorliegen, und zudem auch noch die Verhältnisse bei viel einfacheren Veränderungen, wie vasomotorischen Alterationen, völlig sicher beantwortet werden können.

Nach verschiedenen thermischen Reizen beobachtet man rasch auftretende aber auch rasch wieder verschwindende Variationen der Leukocytenzahl.

Rovighi fand bei Kaninchen die Menge der weißen Zellen etwa auf das Doppelte erhöht, wenn dieselben eine Herabsetzung der Körpertemperatur um 3° durch ein Bad von 30° erfahren hatten. Aufenthalt im Thermostaten von 39° und damit Erhöhung der Körpertemperatur um 3° reduzierte die Leukocyten auf $^2/_3$. Analoge Resultate zeigten sich bei kalten und warmen Bädern beim Menschen. Die beträchtliche Leukocytenzunahme des Typhuskranken durch ein kaltes Bad erklärte Rovighi als Ansammlung der weißen Zellen in der Haut, da die Beweglichkeit infolge einer Verengerung der Blutgefäße eingeschränkt worden sei.

Winternitz konstatierte gleichfalls in den meisten Fällen erhebliche Leukocytose und sah daher in der Hydrotherapie eine mächtige Unterstützung der Heilfaktoren im Kampfe gegen die Krankheit.

Friedländer beobachtete diese Leukocytenvermehrung auch bei lange anhaltender Kälte, selbst bei Erythrocytenverminderung und Abnahme des spezifischen Gewichtes, so daß es sich hier, wie Grawitz mit Recht hervorhebt, gewiß um Vasomotorenlähmung und Verdünnung des Blutes durch Aufnahme von Gewebsplasma gehandelt haben muß.

Die genauesten Untersuchungen auf diesem Gebiete liegen bisher von E. Becker vor, der sowohl das Kapillarblut wie das Blut der Vena mediana

untersucht hat. Er überzeugte sich, daß nach kalten Duschen und kalten Bädern zwar die roten Blutkörperchen in Kapillaren und Venen eine gleichmäßige Zunahme erfahren, die Leukocyten dagegen in den Kapillaren zumeist eine erhebliche Vermehrung, in den Venen aber meist eine Verminderung erleiden. Alle diese Veränderungen waren schon nach 1—2 Stunden wieder ganz vorüber. BECKER kommt zu der Auffassung, daß bei Kälteeinwirkung eine Zurückhaltung der Leukocyten in den Kapillaren durch Randschichtstellung eintreten müsse, die eine spezifische Wirkung der Kälte sei.

Nach KREBS und MEYER erfolgt beim Schwitzen in Heißluft- und elektrischen Glühlichtbädern eine Zunahme der weißen Zellen, nicht aber beim Schwitzen in heißen Wasserbädern.

Für die Erklärung aller dieser Verhältnisse scheinen mir immer noch nicht genügend zahlreiche und eingehende Studien vorzuliegen. Hier sollte gewiß das Blut weder einseitig nach morphologischen, noch bloß nach physikalischen Methoden (spezifisches Gewicht und Trockenrückstand), sondern unbedingt nach beiden Richtungen gleichzeitig und mit größter Genauigkeit analysiert werden. Vorher wird man kaum zu einem vollen Verständnis gelangen. Die bisher gefundenen Werte variieren auch ganz ungeheuer, so schwankt die Leukocytenzunahme nach kalter Dusche bei BECKER zwischen 4 und 122%! Sicher ist bisher nur, daß die Vermehrung der weißen Blutkörperchen nach Kälteeinwirkung gewöhnlich nicht ausschließlich auf vasomotorische Verdünnung oder Eindickung des Blutes zurückgeführt werden kann, weil die Zunahme dafür im allgemeinen viel zu bedeutend ist.

Es ist klar, daß bei den Leukocytenuntersuchungen zu diagnostischen Zwecken diese Erfahrungen berücksichtigt werden müssen, um solche scheinbare Leukocytosen zu vermeiden. Da diese Veränderungen aber, wie wir gesehen haben, sehr rasch auch verschwinden, spielen sie keine bedeutende Rolle. Immerhin darf eine Blutuntersuchung stets nur in den ersten Morgenstunden und auch hier nur bei Vermeidung aller jener Faktoren vorgenommen werden, die zu scheinbaren Leukocytosen führen können.

Literatur über Schwankungen der Leukocytenzahl nach thermischen Reizen.

BECKER, Deutsch. Arch. f. klin. M. Bd. 70. 1901. — FRIEDLÄNDER, Kongreß f. inn. Med. 1897. — GRAWITZ, Klin. Hämatologie des Blutes. III. Auflage. — KREBS und MEYER, Zeitschr. f. phys. u. diät. Therapie. Bd. 6. 1903. — LOEWY, Berl. klin. W. 1896. Nr. 41. — ROVIGHI, Ref. Schmidts Jahrbücher. 1894. S. 243. — WINTERNITZ, Zentralbl. f. inn. Med. 1893. Nr. 9 u. 49.

Pathologische Leukocytosen.

Unter dem Einflusse der verschiedensten Krankheiten kommen überaus häufig starke Vermehrungen der Leukocytenzahlen vor. Insbesondere sind es die meisten Toxine der Infektionskrankheiten, welche die blutbildenden Organe in schwerer Weise beeinflussen und dann gewöhnlich zu intensiven Reaktionen des Knochenmarkes und des lymphatischen Systems Veranlassung geben. Außer den Toxinen führen auch viele chemische Intoxikationen, Blutungen und Entzündungen zu Leukocytosen, und damit ist die Zahl aller Ursachen noch keineswegs erschöpft. Eine logische Einteilung dieser pathologischen Vermehrungen der weißen Blutzellen läßt sich zurzeit noch nicht geben, weil eben die Ursachen nur zum Teil erkannt sind. So spricht man daher z. B. besser von Leukocytose bei Kachexien als von kachektischer Leukocytose, weil hier zweifellos nicht die Kachexie als solche, sondern die Ursachen der Kachexie zur Vermehrung der weißen Blutkörperchen geführt haben.

Einige Momente der Entstehung von Leukocytosen sind uns aber klar, und so redet man denn mit Grund und Recht von toxischer, infektiös-toxischer und posthämorrhagischer Leukocytose.

---

1. Die Leukocytose bei Infektionskrankheiten.

Das Auftreten einer starken Leukocytenvermehrung bei den Infektionskrankheiten haben wir als Prototyp einer Leukocytose bereits mehrfach eingehend erörtert und dazu benützt, die Lehre der Leukocytose nach Entstehung, Herkunft und Bedeutung zu analysieren. Nachdem also im vorstehenden bereits unter den verschiedensten Gesichtspunkten die infektiöse Leukocytose besprochen worden ist, möchte ich hier ohne eingehendere Begründung kurz das wichtigste zusammenfassen, indem ich auf das S. 148ff Gesagte verweise.

Schon den älteren Autoren war die Leukocytose der meisten Infektionskrankheiten bekannt und wurde mit Virchow auf eine entzündliche Lymphdrüsenschwellung zurückgeführt. Abgesehen davon, daß einige Affektionen, wie besonders der Typhus, trotz hochgradiger Lymphdrüsenvergrößerung sogar mit Leukocytenverminderung verlaufen, erwies sich diese Theorie sofort als völlig haltlos, als die Zellen des Blutes bei Infektionen genauer analysiert und als Knochenmarkabkömmlinge erkannt worden sind, die von verschwindenden Ausnahmen (S. 133) abgesehen, niemals aus Lymphdrüsen hervorgehen können.

Das Knochenmark mußte demnach als Entstehungsort der Leukocytose angesprochen werden. Die Ursache der Hyperfunktion sind aber

nicht die Bakterien der Infektionskrankheit, sondern die Toxine[1]. Diese ergeben in der experimentellen Pathologie dieselben Veränderungen wie die Krankheit selbst. Besonders überzeugend ist aber der Nachweis, daß nach Immunisierung weder im Blute noch im Marke eine Reaktion ausgelöst werden kann, wenn Toxine oder Infektionskeime benützt werden.

Mithin ist die Leukocytose eine vitale Reaktion des Knochenmarkes auf die Toxine.

Wiederholt habe ich[2] darauf hingewiesen, daß die Menge der Toxine und die Virulenz für den Ausfall der Reaktion von fundamentaler Bedeutung sind. Durch zahlreiche klinische Beobachtungen und sorgfältige Tierversuche (S. 152) ist überzeugend dargestellt, daß mäßige Toxindosen eine mittelstarke Reaktion, große Mengen eine sehr starke und allzu große gar keine Leukocytose auslösen. Wir stehen hier den für alle Organe geltenden Gesetzen von Reizung und Lähmung der Funktion, von Suffizienz und Insuffizienz gegenüber.

Dadurch werden scheinbar paradoxe Verhältnisse erklärt, wenn man bei den schwersten Eiterungen oder Pneumonien im Blute keine Leukocytose findet. Es wäre völlig verfehlt, alsdann an einen anderen Ursprung der Zellen des Eiters oder der Pneumonie als aus den blutbildenden Organen zu denken. Ein solcher kann absolut nicht nachgewiesen werden; wohl aber hat Federmann selbst für die foudroyantesten Fälle perityphlitischer Affektion gezeigt, daß anfänglich eine sehr starke Leukocytose vorhanden

---

[1] Daß das Fieber selbst keine Leukocytose hervorruft, ist klar und bedarf keiner weiteren Erörterung.

Dagegen können aseptische Entzündungen an sich schon, ohne die Anwesenheit von Toxinen, Eiterung und Leukocytose erzeugen. Dies gelingt am besten durch sterilisiertes Ol. Terebinthinae. Die Vorstellung indessen, daß das Öl als solches, infolge chemotaktischer Eigenschaften, die Leukocytose wachrufe, ist nach den Untersuchungen von Heinz (Virchows Archiv Bd. 167) aufzugeben. Durch derartige Injektionen entstehen nämlich beträchtliche Entzündungen und Nekrosen, und diese bedingen die Leukocytenvermehrung. Nach Heinz gelingt es in keiner Weise, mit Terpentin reine Leukocytenauswanderung zu erzielen. Terpentin ist kein Leukotaktikum, sondern ein Entzündung, Eiterung und Nekrose erzeugender Körper. Das gleiche gilt für Bakterienkulturen und Aleuronat. Nach diesen Untersuchungen von Heinz gibt es eine reine Chemotaxis nur gegenüber Einzelzellen und Einzelorganismen.

Genau genommen muß man daher neben der infektiös-toxischen noch eine infektiös-entzündliche Leukocytose unterscheiden. Es scheint mir indessen ganz gewiß, daß diese letztere Komponente bei den Erkrankungen gegenüber der schweren Toxinwirkung nicht aufkommen kann, so daß also doch die Intoxikation die Leukocytenkurve schreibt. Das ist vor allem beim Typhus in evidenter Weise der Fall, bei dem selbst sehr schwere Entzündungen gewöhnlich ohne Leukocytose verlaufen.

[2] Naegeli, Über die Prinzipien der morphologischen Blutuntersuchungen, Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1905.

ist, sehr rasch aber infolge eintretender Insuffizienz durch zu große Toxindosis verschwindet.

Damit ist auch klar, daß trotz Bestehens einer Eiterung die Leukocytenzahl niedrig sein kann, wenn einmal schon das Versagen der Cytogenese eingesetzt hat. Mithin gibt eine einzige Blutuntersuchung lediglich Aufschluß über die **momentane** vitale Reaktion, sagt aber nichts darüber aus, was vorher geschehen ist. Die eingehende klinische Analyse des Falles gestattet indessen gewöhnlich rasch zu einem Urteil zu kommen, und herauszufinden ob eine unerwartet geringe Reaktion auf schwacher Infektion oder ganz im Gegenteil auf so schwerer Vergiftung beruht, daß schon Insuffizienz der Zellbildung, Lähmung der Knochenmarkfunktion eingetreten ist. Die schwere Infektion hat dann sicher auch schon zahlreiche andere Funktionen des Körpers getroffen, die Anzeichen der Vasomotorenlähmung, die Schädigung der Herzfunktion oder des Gehirns erzeugt. Die sorgfältigste klinische Analyse gestattet daher erst die richtige Fragestellung für die Deutung des Blutbefundes.

Die Chemotaxis allein erklärt die Leukocytose nicht genügend und namentlich biologisch nicht ausreichend[1]. Sie ist erst ein sekundärer Prozeß bei vorhandener Suffizienz der Leukocytose erzeugenden Organe.

Diese vitalen Reaktionen werden uns bei der speziellen Diagnostik ganz besonders beschäftigen.

Einige Infektionskrankheiten, wie besonders Typhus und Masern, erzeugen für gewöhnlich keine Leukocytose, sondern sogar Leukopenie. Hier wirken die Toxine stets besonders schwer auf die Zellbildung im Knochenmark und verursachen rasch Lähmung der Funktion.

Die meisten Infektionskrankheiten dagegen erzeugen starke Markreizung und damit Leukocytose, und nur in ganz besonders schweren, prognostisch ernsten Fällen tritt Insuffizienz ein. Nach dem allgemeinen Verhalten kann man ohne Berücksichtigung der möglichen funktionellen Insuffizienz folgende Einteilung vornehmen:

I. Infektionskrankheiten mit Leukocytose:

Pneumonien ganz besonders die krupöse, aber auch katarrhalische, Pertussispneumonie usw.

[1] Bordet (Annal. Institut Pasteur 1896) nimmt an, daß die Leukocyten zu virulenten Bakterien negative, zu nicht virulenten positive Chemotaxis haben. Damit sind indessen die Phänomene bei den Infektionskrankheiten nicht zu erklären. Wie sollte denn bei der gleichen Krankheit und den gleichen Bakterien selbst bei demselben Patienten ein verschiedenes Verhalten der Leukocyten zu erklären sein, außer durch die verschiedene Tätigkeit der blutbildenden Organe? Zudem liefert ja die experimentelle Pathologie Gegenbeweise in Menge. Um die Annahme der Suffizienz oder Insuffizienz des Knochenmarkes ist einfach nicht herumzukommen; erst nachher kann von Chemotaxis die Rede sein.

Sepsis.

Eiterungen, so lange sie aktiv und progressiv sind (Perityphlitis. Abszesse. Eiterige Peritonitis. Empyem usw. usw.).

Scarlatina.

Erysipelas.

Meningitis cerebrospinalis contagiosa (natürlich auch eiterige Meningitis, dagegen tuberkulöse nur selten).

Cholera.

Variola.

Varicellen.

Pertussis.

Diphtherie.

Polyarthritis acuta.

Beri-Beri.

Polyneuritis acuta und Poliomyelitis.

Syphilis.

II. Infektionskrankheiten ohne Leukocytose:

Typhus abdominalis.

Morbilli.

Rubeolen.

Parotitis epidemica.

Influenza.

Tuberkulose (sofern keine Komplikation besteht).

Rotz.

Das Vorhandensein von Leukocytosen weist bei den Krankheiten der Gruppe II auf Komplikationen hin.

III. Infektionskrankheiten mit temporärer Leukocytose:

Akute Malaria. Leukocytose zur Zeit des Schüttelfrostes, nachher Leukopenie.

---

2. Die Leukocytose bei Intoxikationen (Toxische Leukocytose).

Bei den Infektionskrankheiten sind es, wie wir gesehen haben, in erster Linie die Toxine, die durch Reizwirkung auf das Knochenmark eine Leukocytose hervorrufen. Es wird uns daher nicht im mindesten in Erstaunen versetzen, daß auch eine große Zahl anderer chemischer Körper eine völlig analoge Wirkung ausüben. So sind Organextrakte kernreicher Gewebe, dann schon die Nukleine allein imstande, ansehnliche Leukocytosen zu erzeugen.

Zahlreiche Medikamente wie Antipyrin, Antifebrin, Phenacetin, Kampher, dann besonders auch Digitalispräparate, vor allem jedoch die eigentlichen Blutgifte wie Kali chloricum, Pyrodin, Pyrogallol, Benzolderivate wirken in gleicher Weise.

Von Zimtsäure (Hetolinjektionen) habe ich beim Menschen nie irgend eine Reaktion gesehen im Gegensatz zu LANDERERS Angaben. Ebensowenig konnte REBSAMEN (I.-D. Lausanne 1901) eine Zunahme der Leukocyten konstatieren.

Aus medikamentösen Vermehrungen der weißen Blutkörperchen, die bei Tieren gefunden worden sind, ist allein niemals ein sicherer Schluß auf analoge Wirkung beim Menschen zulässig. Unter dem Banne schwerer Krankheiten ist eine Änderung des Blutstatus durch Medikamente wohl nur sehr selten möglich. Das neue Moment vermag gegen die übermächtigen Faktoren des Leidens selbst nicht aufzukommen. Für Blutuntersuchungen freilich ist es durchaus empfehlenswert, mit dem möglichen Einfluß der Medikamente zu rechnen, und solche, soweit es immer angeht, in ihrer Wirkung auszuschalten.

---

3. *Die Leukocytose bei Blutungen (posthämorrhagische Leukocytose).*

Schon kurze Zeit nach einer Blutung enthält die Zirkulation eine ansehnliche Vermehrung der weißen Blutkörperchen, die völlig parallel geht dem Auftauchen junger Erythrocyten und Erythroblasten. Nach einigen Tagen sind gewöhnlich wieder normale Befunde zu erheben.

VIRCHOW konnte natürlich diese Leukocytose nicht nach seiner Theorie der Lymphdrüsenschwellung erklären, und nahm daher schwierige Entleerung der weißen Blutkörperchen infolge erhöhter Klebrigkeit an. RIEDER dachte an starke Durchströmung der Lymphdrüsen und Ausschwemmung junger Leukocyten.

Beide Theorien halten einer genaueren Kritik nicht stand. Vermehrt sind in erster Linie die polymorphkernigen Neutrophilen und oft trifft man junge unreife Formen der myeloiden Reihe, auch Myelocyten. Daher kommt nur die EHRLICHsche Annahme der Knochenmarkreizung weiter in Frage, zu welcher Erklärung ja die roten Blutkörperchen prächtige Parallelen liefern.

Auch hier handelt es sich um eine Hyperfunktion des roten Knochenmarkes, das den Blutverlust ersetzen muß und neue Gebiete des Fettmarkes in funktionierendes rotes Mark verwandelt. Bei jeder überstürzten und energischen Mehrleistung des Knochenmarkes kommt es zu Leukocytose.

Nicht ganz unmöglich wäre auch die Vorstellung, daß nebenbei noch durch den Blutverlust selbst chemische Stoffe (Fermente?) gebildet werden, die ihrerseits Reaktionen auslösen; doch dürfte diesem Moment, wenn überhaupt, jedenfalls eine viel unerheblichere Rolle zuzuschreiben sein als der kompensatorischen Markhypertrophie, die schon an sich zur Erklärung der posthämorrhagischen Leukocytose vollauf genügt.

---

4. Die Leukocytose bei malignen Tumoren.

Carcinome und Sarkome können unter Umständen erhebliche Leukocytosen hervorrufen; doch ist das so wenig konstant, daß die Tumoren nicht an sich, sondern erst bei Hinzutreten ganz spezieller Momente die Vermehrung der weißen Blutkörperchen bedingen. Es kommen hier in Betracht starker Zerfall, Verjauchung oder Nekrose der bösartigen Geschwülste, wodurch offenbar toxische Produkte resorbiert werden. Ein anderes Moment ist aber ganz besonders imstande, hochgradige Leukocytose, ja fast leukämieähnliche Blutbilder zu schaffen und das ist die Metastasierung im Knochenmark. Dies sah ich schon vor 5 Jahren bei Lymphosarkomatosis mit 50 000 zumeist neutrophilen Zellen und diagnostizierte das Ergriffensein des Markes; dann ist es von KURPJUWEIT (Deutsch. Arch. f. kl. M., Bd. 77, 1903) für metastatisches Knochenmarkcarcinom in besonders schönen Untersuchungen nachgewiesen worden. Ich muß die Möglichkeit, diese Diagnose, besonders aus der hohen Zahl der Myelocyten, zu stellen, an Hand eigener Fälle nur bestätigen, und konnte z. B. in einer zunächst völlig unklaren Beobachtung sofort das Leiden erkennen, während die behandelnden Ärzte bisher zwischen Spondylitis tuberculosa, Ulcus ventriculi, Cirrhosis hepatis und perniziöser Anämie geschwankt hatten.

Das Leukocytose auslösende Moment ist wohl die stete Reizung des Knochenmarkes durch die wuchernden Tumormassen.

---

5. Die Leukocytose bei Kachexien

ist nicht durch die Kachexie als solche, sondern durch die Grundkrankheit bedingt. Es gibt genug schwere Kachexien ohne jede Vermehrung der weißen Blutkörperchen. Mithin muß der Begriff der kachektischen Leukocytose aufgegeben werden. Dasselbe ist der Fall für

6. Die Leukocytose der Agone,

die keineswegs regelmäßig auftritt und wie ich mich vielfach überzeugt habe, gar nicht selten vollkommen vermißt wird. Mithin ist es auch hier nicht die Agone, die, wie LITTEN gemeint hat, an sich die Vermehrung bedingt, sondern die Krankheit selbst. Diese letztere Auffassung hat durch eine Reihe von Untersuchungen auch ARNETH vertreten (Münch. m. W., 1904, Nr. 27). So viel ist indessen von dieser agonalen Leukocytose doch noch zu retten, daß in einzelnen Fällen sub finem vitae das Knochenmark die ihm normalerweise innewohnende Fähigkeit verliert, unreife Zellen von der Zirkulation zurückzuhalten. Man kann daher kernhaltige Erythro-

cyten, Myelocyten und andere unfertige Elemente in der Agone zum ersten Male auftauchen sehen und jetzt wirklich auch ab und zu eine sehr beträchtliche Leukocytenvermehrung, die der Krankheit selbst gefehlt hat, konstatieren. Es stellt dies zweifellos eine Art von Insuffizienz des Knochenmarkes dar.

Aus dieser Darstellung geht auch hervor, daß die Befunde des Leichenblutes nur mit Reserve gedeutet werden können, und daß aus einem erst post mortem erhobenen Blutbild keineswegs sichere Beweise für die vitalen Verhältnisse des gleichen Falles gewonnen sind.

Die Leukocytenschwankungen in der experimentellen Pathologie und bei Röntgenbestrahlungen.

Die Injektion von Toxinen, aber auch von anderen nicht völlig indifferenten Substanzen ruft beim Versuchstier anfänglich eine Verminderung der Blutleukocyten hervor. Wie wir bereits gesehen haben, sammeln sich die weißen Blutkörperchen in den Kapillaren von Lunge und Leber an, um hier die eingedrungenen Feinde zu beseitigen. Beim Kaninchen erfolgt zuerst eine starke Abnahme der pseudoeosinophilen polymorphkernigen Leukocyten, darauf eine Reduktion der Lymphocyten. Die Dauer der Leukopenie hängt von dem verwendeten Toxin ab. Ist dasselbe imstande, beim Kaninchen eine funktionelle Insuffizienz der leukopoëtischen Organe zu schaffen, wie vor allem Typhustoxin, so hält diese initiale Verminderung viele Stunden an. Hat aber das Toxin diese hemmende Wirkung nicht, so tritt die Leukopenie bald zurück und wird von einer Leukocytose abgelöst.

Verwendet man wenig differente Stoffe wie sterile Bouillon, so bleibt die initiale Verminderung der Blutleukocyten so gering, daß ihre Existenz problematisch ist. Toxininjektionen beim vorher immunisierten Tier erzeugen gar keine Abweichungen des normalen Blutbildes.

Toxine setzen also beim Versuchstier zunächst allgemein eine periphere Leukocytenabnahme (kapillarattraktive Wirkung). Jetzt erst erfolgt die spezifische Wirkung des Toxins, mit Vermehrung oder Verminderung der Leukocyten, je nach dessen Einfluß auf die blutbildenden Organe.

Das genauere Studium der Blutveränderungen zwingt, von der initialen Leukopenie abgesehen, dazu, spezifische Beeinflussung der Leukopoëse durch die Toxine anzunehmen; anders lassen sich die konstanten Befunde, z. B. auch das Auftreten von Myelocyten und kernhaltigen Erythrocyten, gar nicht deuten. Alle anderen Erklärungsversuche der Leukocytenveränderungen scheitern völlig. Ich verweise auf die unter meiner Leitung ausgeführte Arbeit von Studer (I.-D. Zürich 1903).

Natürlich sind auch viele andere Ursachen imstande, beim Tier starke Abweichungen der Blutzellen vom normalen Verhalten zu schaffen. Bei der experimentellen Erzeugung von Krankheiten, von Eiterungen, Blutungen usw. ist das wohl selbstverständlich. Aber auch starke Abkühlung durch stundenlange Fesselung des Tieres, nicht indessen die Fesselung als solche, angeblich auch starke Aufregungen durch Erschrecken der Tiere verändern das Blutbild. Gegenüber den Angaben solcher psychisch ausgelöster Abnormitäten verhalte ich mich indessen sehr skeptisch. Bei ausgedehnten Erfahrungen auf dem Gebiet der experimentellen Pathologie habe ich bisher etwas Derartiges nicht erlebt.

Die früher vielfach studierte positive oder negative Chemotaxis von Substanzen in Kapillarröhrchen ist in der theoretischen Grundlage des Versuchsproblems nicht sicher genug. Auch sind offenbar viele technische Fehler früher nicht vermieden worden, so daß alle bisher vorliegenden Ergebnisse nur mit großer Vorsicht verwendet werden können.

In neuerer Zeit hat die auffällig günstige Beeinflussung der Leukämie durch Röntgenstrahlen zu vielen experimentellen Untersuchungen über die Wirkung der X-Strahlen und des Radiums geführt.

H. Heinecke (Mitteilungen aus d. Grenzgebieten, Bd. 14, 1904) bestrahlte Mäuse, Meerschweinchen und Ratten in Kästen, in denen sie sich frei bewegen konnten, in einer Entfernung von 10—25 cm mit Röntgenstrahlen und erhielt schon nach sehr kurzer Zeit (wenige Stunden) außerordentlich hochgradige Zerstörungen der Lymphocyten des lymphatischen Gewebes, die innerhalb 24 Stunden ablaufen. Zuerst in den Keimzentren, nachher in den ruhenden Zelllagern zerfallen die Lymphocytenkerne zu Schollen, und diese werden von Phagocyten aufgenommen. Schon ganz kurze Zeit nach dem Kernzerfall tauchen 3—4mal größere epitheloide Zellen auf, wiederum zuerst im Keimzentrum. Sie ordnen sich zwiebelförmig, verlieren allmählich ihren Charakter und werden Bindegewebszellen.

In dieser Weise wird nach kurzer Bestrahlungsdauer alles lymphatische Gewebe der Lymphdrüsen, der Milzfollikel, der lymphatischen Gebilde des Darmes usw. vernichtet.

Im Knochenmark treten etwas später als in Lymphdrüsen und Milz ebenfalls Kerndegenerationen auf, aber in geringer Zahl, die nach Heinecke die dem Knochenmark selbst angehörigen Lymphocyten befallen sollen.

Vor allem wichtig ist die Tatsache, daß die Pulpazellen der Milz und die eigentlichen Knochenmarkzellen sich wesentlich anders verhalten. Beide Zellen lassen während der Zeit, zu der die Revolutionen an den Lymphfollikeln vor sich gehen, keine Veränderungen erkennen (abgesehen von der Zerstörung der Marklymphocyten). Erst nach 2—3 Tagen beginnen in Milzpulpa und Knochenmark (hier zuerst die ungranulierten

Zellen) allmählich zu zerfallen. Den Höhepunkt erreichen diese Alterationen nicht wie im lymphatischen System schon in 24 Stunden, sondern erst nach Tagen, wenn die Tiere dem Tode nahe sind.

Heinecke spricht daher von einem verschiedenen Verhalten der Zellen des lymphatischen Systems einerseits und der Milzpulpa und des Knochenmarkes (also des myeloiden Systems) andererseits. Die ersten zerfallen ohne Latenzzeit sehr rasch und in elektiver Weise, bevor andere Organe geschädigt sind, die letzteren aber nach längerer Latenzzeit, und es nähern sich die letzteren Veränderungen in ihrem zeitlichen Verlauf immerhin den Verhältnissen, unter denen die Hautreaktion zutage tritt.

Wichtig ist die Tatsache, daß die Alterationen der Gewebe trotz der hochgradigen Zerstörung wieder einer Regeneration fähig sind, ja daß in relativ kurzer Zeit schon wieder annähernd normale Verhältnisse vorliegen.

In einer neueren Studie hat Heinecke (Deutsch. Zeitschr. f. Chir., Bd. 78, 1905) an Untersuchungen des Knochenmarkes den zeitlichen Unterschied zwischen den Degenerationen an lymphatischen (?) und myeloiden Zellen zwar immer noch vorhanden, aber doch nicht mehr so bedeutend gefunden. So sah er beim Meerschweinchen zuerst Lymphocyten (?), nach 5 Stunden auch ungranulierte Myelocyten (= Myeloblasten), nach 10 Stunden dann eosinophile und Mastzellen, Riesenzellen, neutrophile Myelocyten und zuletzt polymorphkernige Neutrophile zerfallen.

Nach 15 Stunden zeigten die ungranulierten Markzellen viele Mitosen. Das Maximum der Zellarmut trat nach 5—6 Tagen auf. Zuerst erschienen bei der Regeneration wieder ungranulierte Zellen, kleine, ähnlich den Lymphocyten und größere. Die granulierten Markzellen zeigten sich am spätesten.

Über die Wirkungsweise der Röntgenstrahlen auf die blutbildenden Organe sind die Ansichten der Autoren noch geteilt und bleibt hier der weiteren Forschung noch manches vorbehalten.

Besonders wichtig ist die Beantwortung der in Diskussion befindlichen Frage, ob die Beeinflussung der Blutbildungsstätten eine primäre oder eine sekundäre sei, wobei im letzteren Falle an die Entstehung eines Röntgentoxins durch den Leukocytenzerfall im Blut unter dem Einfluß der Strahlen gedacht wird.

Heinecke nimmt eine direkte Zerstörung der Leukocyten im Blut und in loco an, keine sekundäre im Knochenmark und den Lymphdrüsen; denn alle Zerstörungen traten bei seinen Untersuchungen nur in den bestrahlten Gebieten auf. Von Cytotoxinen konnte er nichts wahrnehmen. Die Möglichkeit, daß solche entstehen, läßt er offen.

Linser und Helber (Deutsch. Arch. f. kl. M., Bd. 83, 1905; Münch. m. W. 1905. Nr. 15), Curschmann und Graupp (Münch. m. W. 1905. S. 2409) halten die Entstehung eines Röntgentoxins im Blute durch den

primären Zerfall der Blutleukocyten für die Ursache der Leukocytenabnahme. Später sollten auch die Organleukocyten zugrunde gehen. Dieses Toxin wurde nachgewiesen durch die Eigenschaft des Serums bestrahlter Menschen, gegenüber Tierblut leukolytisch zu wirken, und durch das Fehlen der Leukolyse, wenn das Serum durch Hitze (60°) inaktiviert war.

Eine derartige cytotoxische Wirkung ist bei der therapeutischen Anwendung der Röntgenstrahlen wohl sicher anzunehmen; denn man sieht ja auch leukämische Tumoren indirekt zurückgehen, ohne daß sie direkt dem Einfluß der Strahlen ausgesetzt gewesen wären.

Arneth (Berl. kl. W. 1905. Nr. 38, Deutsch. m. W. 1905. Nr. 32) macht darauf aufmerksam, daß unter der Bestrahlung eine direkte Besserung des Blutbildes im Sinne einer mehr und mehr normalen Funktion auftritt, die nicht allein durch Zerstörung von Zellen erklärt werden kann. Dabei denkt er an eine geringere Produktion von Zellen, an eine Hemmung der Zellbildung.

Diese letztere Annahme ist in der Tat nicht zu umgehen, und Perthes (Deutsch. m. W. 1904. Nr. 17, 18) sucht eine Verlangsamung der Zellteilung unter dem Einfluß von Radium- und Röntgenstrahlen nachzuweisen.

Tatsächlich handelt es sich bei den therapeutischen Effekten bei Leukämie um eine direkte Besserung der Cytogenese, mithin um eine biologische Funktionsveränderung, die niemals allein durch einen Untergang von Zellen erklärt werden kann. Soweit die bisher vorliegenden Untersuchungen Schlüsse gestatten, muß man also eine doppelte Einwirkung der Röntgenstrahlen annehmen:

I. Eine direkte Zerstörung der Zellen in den bestrahlten Organen.

II. Eine indirekte Beeinflussung der nicht bestrahlten Organe durch ein Röntgentoxin im Sinne einer Verlangsamung der Zellbildung und einer Annäherung der Cytogenese zu normalem Modus.

Die Bestrahlungen mit Radium zeigen Einwirkungen, die denjenigen mit Röntgenstrahlen auf die blutbildenden Organe entsprechen (Heinecke l. c., Perthes l. c., Thies, Mitteilungen aus den Grenzgebieten. 1905. Bd. 14).

Die Leukopenie oder Hypoleukocytose.

Die Leukopenie kann nicht ohne weiteres als etwas durchaus Verschiedenes der vermehrten Leukocytenzahl gegenüber gesetzt werden; denn es ist nicht allzu selten, daß selbst bei geringer Gesamtzahl eine spezielle Zellart doch vermehrt im Blute auftritt, z. B. 5000 weiße Blut-

körperchen und 24% Eosinophile = 1350 im Kubikmillimeter, also eine Eosinophilie, die nahezu das 10fache des Normalen erreicht.

Wiederholt habe ich auch darauf aufmerksam gemacht, daß eine Hypoleukocytose nicht lediglich nur eine quantitative Herabsetzung darstellt, sondern direkt sehr häufig eine hochgradige qualitative Veränderung in sich schließt und oft pathologische Elemente in erheblicher Zahl enthält.

Über das Zustandekommen der Hypoleukocytose möchte ich zum Zwecke der Orientierung noch folgende Angaben machen. Nach bisherigen Erfahrungen handelt es sich bei der Leukopenie um folgende Möglichkeiten.

1. Verminderte Leistung der leukopoëtischen Organe infolge sehr geringer Ansprüche an die Funktion.

Vorkommen: Leukopenie bei vollständiger Inanition und geringe Leukocytenzahl im embryonalen Blute.

2. Verminderte Leistung durch Insuffizienz der Funktion.

Vorkommen: Insuffizienz durch die Toxinwirkung beim Typhus und wohl ebenso bei manchen Lebercirrhosen und Anämien, besonders bei perniziöser Anämie. Präagonale Verminderungen z. B. bei schwerer Perityphlitis, Peritonitis usw.

Vielleicht gehören hierher die leichteren Grade der Röntgen- und Radiumwirkungen, bei denen eine verminderte Zellproduktion mit Sicherheit vorliegt (Abfall der Purinkörperwerte). Vielleicht ist das „Röntgentoxin", entstanden durch Leukocytenzerfall, imstande, die Mehrproduktion zu hemmen. Möglicherweise liegt direkte Hemmung der Proliferation vor.

3. Verminderte Funktion durch anatomische Zerstörung größerer Bezirke des funktionierenden Gewebes.

Vorkommen: Lymphocytenverminderung durch ausgedehnte Tuberkulose des lymphatischen Systems. Leukocytenabfall durch Zerstörung des Gewebes infolge lange einwirkender Röntgen- oder Radiumstrahlen.

4. Kapillarattraktive Wirkung vieler Injektionen (siehe Typhustoxin, S. 168). In Lungen- und Leberkapillaren wird die Materia peccans von den Leukocyten angegriffen. Es kommt daher für kurze Zeit zu ungleicher Verteilung, bis eine Mehrleistung der leukopoëtischen Organe eintritt.

5. Negative Chemotaxis, Abstoßung der Leukocyten aus der Blutbahn, die früher von vielen Autoren zur Erklärung der Leukopenie herangezogen wurde, möchte ich wie schon in früheren Ausführungen (1900. Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 67) vollständig ablehnen, da diese Theorie wenigstens allein nicht imstande ist, über die sehr komplizierten morphologischen Verhältnisse der Hypoleukocytose auch nur einigermaßen befriedigenden Aufschluß zu geben. Vgl. die Arbeiten von STUDER (I.-D. Zürich 1903), KAST und GÜTIG (Deutsch. Arch. f. kl. M., Bd. 80. 1904).

Im Gewebe dagegen scheint eine negative Chemotaxis nach Stäubli (Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 85) tatsächlich vorzukommen. So sah dieser Autor auf Bakterieninjektion ins Peritoneum die eosinophilen Zellen fast vollständig aus der Peritonealflüssigkeit verschwinden, ohne daß ein Zerfall der Eosinophilen beobachtet werden konnte, und dieser Rückgang der acidophilen Zellen des Peritoneums blieb nach subkutaner Injektion aus.

Die Lymphdrüsen und das lymphatische System als Gewebe.

Die Funktionen des lymphatischen Systemes in den Lymphdrüsen, in den Follikeln der Milz, der Thymus, der Tonsillen und der Schleimhäute sind uns offenbar nur zum Teil bekannt. Die bactericide Tätigkeit ist von verschiedenen Autoren (Bartel, Denys, Wassermann usw.) hervorgehoben, aber namentlich von Denys als sehr viel unbedeutender als diejenige des Knochenmarkes hingestellt worden. Antitoxische Funktionen werden besonders von Asher den Lymphdrüsen zugeschrieben, indem sie die Aufgabe hätten, die giftige Organlymphe für den Organismus unschädlich zu machen.

Zweifellos feststehend ist die Funktion des lymphatischen Gewebes, cytogenetisch die Blutlymphocyten je nach dem Bedarf des Organismus entstehen zu lassen, während eine Bildung der myeloiden Leukocyten von uns abgelehnt worden ist. Dies steht wohl heute für normale Verhältnisse fest. Aber auch die pathologischerweise in den lymphatischen Organen vorhandene, S. 133 eingehend besprochene Myelopoëse können wir nicht aus lymphatischen Zellen, sondern nur aus einem prinzipiell verschiedenen Gewebe, dem perivaskulären ableiten.

Wenn wir eine hohe Zahl der Knochenmarkabkömmlinge im Blute fast stets auf eine Hyperfunktion des myeloiden Gewebes bezogen haben, so liegt es ungemein nahe, auch bei einer abnorm hohen Lymphocytenzahl an eine völlig homologe verstärkte Cytogenese im lymphatischen Gewebe zu denken. Umgekehrt darf eine abnorm verminderte Lymphocytenzahl auf eine herabgesetzte Tätigkeit bezogen werden. Wir kommen also auch hier wieder auf die Begriffe der Hyper- und Hypofunktion und auch zu den Vorstellungen von Suffizienz und Insuffizienz. Die Pathologie liefert auch für die Richtigkeit dieser Auffassung glänzende Beispiele; doch bevor ich darauf eingehe, möchte ich die bisher geltenden Ansichten wiedergeben.

Ehrlich erblickte in der Lymphocytose stets einen passiven Vorgang, hervorgerufen durch stärkere Zirkulation in den lymphocytenbildenden Organen, wodurch rein mechanisch eine stärkere Ausschwemmung erzeugt wird. Diese Ansicht basiert auf der Theorie, daß den Lymphocyten eine

aktive Beweglichkeit nicht zukomme. Dieser letztere Punkt ist zurzeit in lebhaftester Diskussion, und sehr viele und sehr angesehene Autoren (siehe S. 104) treten nicht nur für aktive Beweglichkeit, sondern auch für direkte Emigration der Lymphocyten aus den Gefäßen ein und nehmen damit eine hämatogene Genese der lymphoiden kleinzelligen Granulationsherde und der lymphocytenhaltigen Exsudate an. Andere Forscher vertreten eine rein histioide, eventuell adventitielle Genese dieser Bildungen (siehe S. 178).

Wenn auch die Entscheidung der Emigrationsfähigkeit der Lymphocyten der Zukunft überlassen werden muß, so kann doch darüber heute schon ein Zweifel nicht bestehen, daß die Zahl der Blutlymphocyten nicht durch die Intensität der Lymphzirkulation, sondern durch die aktive Zellproduktion des lymphatischen Systems als eines besonderen Organes bedingt ist. So sieht man bei ausgebreiteter Tuberkulose der Lymphdrüsen eine sehr ausgesprochene und auch sehr hochgradige Verminderung der Lymphocyten, z. B. in einer eigenen Beobachtung während 2 Jahren stets nur 300—500 Lymphocyten (statt 2000 für einen Knaben).

Aber auch eine funktionelle Insuffizienz ist oft vorhanden, ja im Anfang fast aller Infektionskrankheiten häufig, z. B. bei Pneumonie und Typhus abdominalis. Sie ist hier freilich zumeist nicht rein funktioneller Natur, sondern gewöhnlich noch weit mehr durch anatomische Läsionen bedingt.

Histologisch ist die schwere Lymphdrüsenalteration im Verlauf vieler Infektionskrankheiten leicht zu erkennen und längst bekannt. Die Struktur des Organs in ruhende Gebiete und Follikel mit Keimzentren ist völlig verwischt. Man trifft große endothelartige Zellen, die als Schwellung der Lymphkapillarendothelien oder auch als Reticulumzellen gedeutet werden. Auf derartigen Veränderungen anatomischer Natur, neben denen sicher auch funktionelle Hemmungen angenommen werden müssen, beruht die Lymphocytenabnahme im Beginn der Infektionskrankheiten. Im weiteren Verlauf des Leidens erholen sich die affizierten Organe, ja es kommt zu einer eigentlichen Hyperfunktion, die z. B. im klinischen Bilde des Typhus abdominalis durch das Hervortreten palpabler Lymphdrüsen gegen Ende der Krankheit manifest werden kann. Im Blute trifft man jetzt wieder viel mehr Lymphocyten und ihre Zahl kann gerade beim Typhus weit über die Norm hinausgehen; so sah ich einmal in einem sehr schweren, aber später doch geheilten Falle die enorme Zahl von 10 000 Lymphocyten. Anders verhält es sich bei letalen Affektionen. Hier ist der tiefe Lymphocytensturz (bis 100 Lymphocyten!!) prognostisch überaus ungünstig. Ich habe bei der Sektion dieses Typhus abdominalis und der histologischen Untersuchung nicht den Eindruck gehabt, daß die lymphatischen Organe besonders unfähig zur Cytogenese gewesen wären, und deshalb im wesentlichen funktionelle Insuffizienz angenommen. Auch bei Sepsis traf ich

Follikel mit schönen Keimzentren, und trotzdem war der Lymphocytengehalt des Blutes dauernd ein sehr geringer gewesen. Da mußte denn freilich an geringe Ausschwemmung durch ungenügende Zirkulation gedacht werden; aber das ist doch sehr unwahrscheinlich, wie wiederum die Verhältnisse des Typhus abdominalis beweisen.

Hier kann man trotz des schwersten Zustandes der Patienten erhöhte Zahlen der L. beobachten, obwohl man ganz und gar nicht an gute Zirkulation zu denken wagt. Besonders beweisend ist aber die Tatsache, daß die Lymphocytenwerte des Blutes in der großen Mehrzahl der Fälle im I. und II. Stadium der Krankheit beständig abnehmen, dann sich rasch erholen und im III. und IV. Stadium höher und zumeist abnorm gesteigert sind, ganz unabhängig von den Verhältnissen der Zirkulation. Man kann doch unmöglich glauben, daß schon in den ersten Stadien die Blut- und Lymphzirkulation immer so außerordentlich verschlechtert sein sollte, wie man aus der niedrigen L.-Zahl annehmen müßte.

Wer viele Patienten der verschiedensten Affektionen klinisch genau beobachtet und hämatologisch regelmäßig auf ihre Lymphocytenwerte untersucht hat, der kann entschieden nur an Funktionsunterschiede in der Cytogenese als hauptsächlichste Ursache der Schwankungen glauben. Speziell die postinfektiöse Lymphocytose, die so häufig ist, kann gewiß nur als Hyperfunktion gedeutet werden. Sie entspricht der allgemein biologischen Erfahrung, daß eine gelähmte Funktion, wenn sie einmal wiederkehrt, über das Ziel hinausschießt und abnorm intensiv einsetzt. Auch die wochenlange Dauer dieser postinfektiösen Vermehrung kann nichts anders denn als wahre Hyperfunktion gedeutet werden.

Bei der Reduktion des tätigen Parenchyms infolge von Carcinom, Tuberkulose usw. ist der Funktionsausfall zunächst klar. Man möchte nun aber glauben, daß ein derart plastisch tätiges Gewebe wie das lymphatische, durch Heranziehung seiner Reserven, jener unzähligen kleinen Ribbertschen Follikel überall im Körper, rasch den Ausfall im Blute decken, ja überkompensieren könnte. Das ist aber unter ernsten pathologischen Bedingungen auffallenderweise nicht der Fall oder doch nur in seltenen Ausnahmen. So kam es in der mehrfach erwähnten Beobachtung von ausgebreiteter Lymphdrüsentuberkulose nie zu einem vikariierenden Eintreten, so daß das diagnostisch wichtige Ausfallssymptom der L.abnahme stets vorhanden gewesen war. In vielen anderen Beobachtungen von Carcinom und Tuberkulose habe ich dieselbe Erfahrung gemacht.

Dies führt mich ganz besonders zu der Auffassung, daß der anatomisch oft gar nicht so bedeutende Ausfall unmöglich allein an der dauernden und gewöhnlich progressiven Lymphocytenverminderung schuld sein kann, sondern daß durch die Krankheit und deren Schädlichkeiten die funktionelle Hemmung der Cytogenese dazu kommt.

Die Möglichkeit einer Neubildung von Lymphdrüsen ist allerdings unbestritten und im Fettgewebe wiederholt nachgewiesen; doch kann darauf anscheinend unter schweren pathologischen Prozessen nicht gerechnet werden.

Gesichert erscheint das vikariierende Eintreten der Lymphdrüsen bei Milzexstirpation und bei schweren Zerstörungen der Milz. Unter diesen Umständen ist Lymphdrüsenschwellung und auch länger dauernde Lymphocytose wiederholt beobachtet worden (vgl. EHRLICH, Die Anämie, Nothn. Sammlung).

Endlich ist es gewiß, daß auch Zerstörung von roten (und weißen) Blutkörperchen in den Lymphdrüsen erfolgen kann. Sie sehen dann gerötet oder direkt milzähnlich aus, enthalten viele Erythrocyten. Entgegen WEIDENREICH können solche Blutlymphdrüsen nicht als besondere Organe angesehen werden.

Eine histiogene extraglanduläre Lymphocytenbildung ist bei der Ubiquität lymphatischer Anlagen zweifellos. So kann man bei lymphatischer Pseudoleukämie große Lymphocytenhaufen entdecken. Ganz besonders wichtig wäre für Blutuntersuchungen die sichere Entscheidung der Frage, ob auch histiogen entstandene Zellen ins Blut gelangen können. SCHRIDDE tritt dafür ein; auch PINKUS sah die Lymphbahnen in der Nähe lymphatischer Hautknoten voll Lymphocyten. Immerhin dürfte das nur ausnahmsweise in erheblichem Umfange geschehen (vgl. Pseudoleukämie und fehlende Leukocytose). Jedenfalls liegt hier ein Problem vor, das noch sehr wenig gelöst ist.

Es ist hier wohl der Ort, wenigstens prinzipiell noch jener Befunde stark lymphocytenhaltiger Exsudate zu gedenken, die bei Tuberculosis der Serosae, bei tuberkulöser Meningitis und käsiger Pneumonie, bei Lues der Meningen, Tabes, progressiver Paralyse usw. erhoben worden sind. Ob hier tatsächlich Lymphocyten oder nicht andere lymphoide Zellen vorliegen, ist deshalb so schwer zu entscheiden, weil wir so wenige Kriterien für den Begriff Lymphocyt besitzen (siehe die Ausführungen auf S. 183).

Eine andere Frage betrifft den Ursprung dieser „Lymphocyten", hämatogen? histiogen? aus der Adventitia der Gefäße? durch Wucherung der Endothelien der benachbarten Lymphwege? rein mechanisches Zuströmen durch vermehrten Lymphzufluß?

Darüber liegt eine Einigung noch in weiter Ferne. Die bisher vorliegenden Untersuchungen genügen noch bei weitem nicht, und wäre es wohl sehr gewagt, sich definitiv auszusprechen.

Sehr erheblich gegen eine hämatogene Natur dieser Exsudatzellen sprechen die Ergebnisse der Blutuntersuchungen, indem eine Blutlymphocytose bei all diesen Pleuratuberkulosen usw. nie konstatiert worden ist,

NAEGELI, Otto [1871-1938].

Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Lehrbuch der morphologischen Hämatologie. illus., col. plates. pp.xiii, 519.

4to. Leipzig: Veit. 1908.

HAEMATOLOGY, Texts: 20 cent.
BLOOD, Diseases, Texts: 20 cent.

vielmehr stets eine verminderte L.-Zahl (FAUCONNET, Deutsch. Arch. Bd. 82, ebenso eigene Untersuchungen).

Es gilt aber sonst als Regel, daß bei Mehrleistungen eines Organsystems ein abnorm reichliches Passieren des Blutstromes durch die betreffende Zellart wahrgenommen wird. Bei hämatogener Abstammung der Exsudatzellen müßte diese Erhöhung der Blutquote entschieden auch bemerkt werden. FAUCONNET schließt sich daher der Ansicht von TARCHETTI (zit. bei FAUCONNET) an, nach welcher die anliegenden Lymphgefäße unter dem Einfluß des Entzündungsreizes eine Lymphocytenproliferation entstehen lassen. Ich selbst möchte an eine stärkere Ausschwemmung histioider perivaskulärer Zellen der entzündeten Pleura denken.

Wenn man damit für die Exsudate in serösen Höhlen nach TARCHETTI vielleicht eine Erklärung gewonnen hätte, die freilich noch weit besser als durch die bisherige Argumentation als richtig bewiesen werden müßte, so kann man sich doch kaum vorstellen, daß auf diese Weise bei der käsigen Pneumonie die „Lymphocytenbildung" vor sich ginge. Hier muß ich nach dem histologischen Bilde eine histioide perivaskuläre Entstehung mit Sicherheit annehmen.

Eine Lymphocytenzunahme wird so gut wie immer durch abnorm starke Funktion des lymphatischen Gewebes entstehen. Durch Bluteindickung könnte nur eine unerhebliche scheinbare Vermehrung erfolgen.

Eine Lymphocytenabnahme ist das Resultat einer anatomisch oder funktionell bedingten Minderleistung, häufig beider Faktoren zugleich. Eine kapillarattraktive Reduktion beobachtet man bei Toxininjektionen am Tiere. Das Minimum der Lymphocyten tritt hier immer später ein als bei den polymorphkernigen Zellen. Negative Chemotaxis der Lymphocyten kann auch für die Anhänger der EHRLICHschen Auffassung, es fehle die Emigration der Lymphocyten, nicht in Frage kommen.

DIE MILZ ALS ORGAN.

Die embryonale Milz besteht, wie wir gesehen haben, aus zwei voneinander differenten Geweben: Die Pulpa mit myeloiden Zellen (Erythroblasten, Myelocyten, Pigmentzellen) und die Follikel mit Lymphocyten. Es geht also hier die Bildung beider Reihen von Leukocyten vor sich; außerdem kommt noch in der Pulpa dazu die Erythropoëse und die phagocytotische Zerstörung der untauglich gewordenen weißen und roten Blutzellen.

Postembryonal ändern sich diese Verhältnisse, indem die Pulpa nicht mehr myeloid bleibt, sondern ungranulierte besondere Zellen, die Pulpazellen, besitzt, deren Funktion sehr ungenügend bekannt ist. Jedenfalls behält das Pulpagewebe seine nahe Verwandtschaft mit dem Knochenmarkgewebe bei. Dafür spricht überzeugend die Leichtigkeit, mit der sich

wieder eine myeloide Metaplasie einstellt, ebenso das Verhalten der Pulpazellen gegenüber Röntgenstrahlen, das von demjenigen der Lymphocyten ganz bedeutend und prinzipiell abweicht und völlig dem Knochenmarkgewebe parallel geht.

In vielen Krankheiten ist die Cytogenese in den Follikeln gesteigert. Man sieht dann schöne Keimzentren. Noch häufiger wohl kommt es zu Wucherungen der Pulpazellen. In diesem Falle werden die Malpighischen Körperchen oft außerordentlich reduziert oder ganz erdrückt.

Die Bildung antitoxischer und baktericider Substanzen in der Milz ist gleichfalls wahrscheinlich.

Eine wichtige Rolle spielt die Milz als Organ, das die untergehenden Blutzellen aufnimmt und das noch brauchbare Material weiter verwertet. Häufig trifft man daher die Phagocytose der Makrophagen, blutkörperchen- und pigmenthaltige Zellen und damit einen sogenannten spodogenen (durch Anhäufung von Schlacken entstandenen) Milztumor.

Die Milz kann man exstirpieren, weil offenbar sehr rasch und sehr vollständig die Funktionen des Organes von Lymphdrüsen und Knochenmark übernommen werden.

Es kommt dann zur Bildung von Blutlymphdrüsen, ferner zur Lymphdrüsenschwellung, die nach einiger Zeit durch eine starke Lymphocytose im Blute bemerkbar ist (kompensatorische Hyperfunktion). Nach längerer Zeit zeigt sich im Blute auch eine Eosinophilie, die allgemein als Reaktion des Knochenmarkes gedeutet wird. Es muß daher auch ein vikariierendes Eintreten dieses letzten Organes für die entfernte Milz angenommen werden, was bei der nahen Verwandtschaft des Pulpagewebes zum myeloiden an sich schon überaus wahrscheinlich ist.

Für die Folgen der Milzexstirpation in hämatologischer Beziehung verweise ich auf die eingehenden Studien in Ehrlichs Anämie, I. Teil.

Histioide Leukocyten.

Unter pathologischen Verhältnissen und, wenn auch in viel geringerem Umfange, schon normal enthält das Bindegewebe eine gewisse Zahl von Leukocyten, die ganz besonders bei chronischen Entzündungen hochgradig vermehrt getroffen werden können, und es bildete bisher ein nie völlig erledigtes Problem die Frage, wie weit solche Herde aus Blutzellen oder aus Bindegewebszellen entstanden sind. Die histiogene oder hämatogene Genese dieser Zellen gehört zu den schwierigsten Kapiteln der allgemeinen Pathologie, auf deren Lehrbücher speziell verwiesen werden muß.

Nun berührt aber diese Frage auch die Hämatologie aufs allerengste und kann die spezielle Kenntnis der feineren Bluthistologie zur allmählichen Lösung des Problems von größtem Werte sein. Auch die hämato-

logische Technik, auf Abklatschpräparate angewandt, ferner die neuen Schnittfärbemethoden der Hämatologie sind berufen, wichtige Aufschlüsse zu geben, wie denn überhaupt nur die Verbindung von allgemein pathologischen mit speziell hämatologischen Kenntnissen und Erfahrungen zu einer Klärung der so schwierigen Frage beitragen kann.

I. Bei der gewöhnlichen Erörterung über histioide Leukocyten ist bisher ein Moment gar nicht genügend berücksichtigt worden, das durchaus als etwas Besonderes aufgefaßt werden muß, die **histiogene Myelopoëse.**

Wir haben bei der Besprechung der Embryologie (S. 128) und der vergleichenden Anatomie (S. 132) gesehen, daß bei Embryonen und niederstehenden Tieren das myeloide Gewebe nicht wie beim erwachsenen Menschen ausschließlich auf das Knochenmark beschränkt ist, sondern als perivaskuläre Formationen im Körper weit verbreitet, gefunden wird. In der kongenitalen Syphilis lernten wir dann einen pathologischen Faktor kennen, der imstande ist, die normale Involution dieser perivaskulären Infiltrate zurückzuhalten, so daß bei kongenital luetischen Kindern Myeloidgewebe an den verschiedensten Orten, ja selbst da getroffen werden kann, wo es normal fehlt.

Nun ist es gewiß, daß unter bestimmten pathologischen Bedingungen das längst verschwundene myeloide Gewebe wieder extramedullär auftaucht (vgl. die Kapitel der Metaplasie S. 133), entweder wieder erwacht, wie die einen Autoren glauben, und in loco neu ersteht oder metastatisch durch den Blutstrom verschleppt wird. Die letztere Ansicht erweist sich je länger je mehr als unmöglich richtig, indem bei sehr vielen Beobachtungen dieser Art die betreffenden Zellen gar nie im Blute gefunden worden sind und auch der ganze Aufbau dieser Formationen vollständig gegen Zellverschleppung spricht. Man müßte schon annehmen, daß aus einer einzigen Blutzelle, natürlich den scheinbar (!) am wenigsten differenzierten Lymphocyten, alle anderen neutrophilen, eosinophilen usw. Elemente hervorgehen. Diese Auffassung muß aber wegen der Spezifität der Blutleukocytenarten (siehe S. 123) völlig abgelehnt werden.

Es liegen also autochthone Neubildungen in diesen myeloiden Herden vor, und gemäß ihrer Lagerung werden sie vom adventitiellen Gewebe abgeleitet, genau wie auch die embryonalen Bildungen. Mithin können auch postembryonal die Adventitiazellen, Klasmatocyten (Marchand) sich differenzieren. Dazu braucht er aber sicherlich ganz besonderer und nicht gewöhnlicher alltäglicher Bedingungen.

Solche myeloide Herde enthalten alle myeloiden Zellelemente, besonders Myelocyten, und es ist wohl nicht zweifelhaft, daß daraus polymorphkernige Leukocyten hervorgehen können und wohl auch ins Blut gelangen. In welchem Umfang freilich das letztere vorkommt, ist noch sehr unsicher.

Echte myeloide Bildungen extramedullär kommen besonders vor bei myeloider Leukämie, bei Osteosklerose, Tumoren und Insuffizienz des Knochenmarkes, bei kongenitaler Lues, bei Infektionskrankheiten und bei neugeborenen Tieren (im Omentum, SCHWARZ).

II. Etwas durchaus Heterogenes und prinzipiell von myeloiden Bildungen Verschiedenes sind aber jene **Granulationsherde,** die bei einer großen Zahl von Infektionen und Intoxikationen im Bindegewebe getroffen werden, aber **nur lymphocytenartige Zellen** enthalten, höchstens unter Beimischung einzelner emigrierter polymorphkerniger Leukocyten, ohne Myelocyten. Hier kann von myeloidem Gewebe nicht gesprochen werden.

III. Nun beobachtet man unter Umständen noch ein drittes Vorkommnis, das **isolierte oder dominierende Auftreten einer einzigen granulierten Leukocytenart,** z. B. außerordentlich zahlreiche eosinophile Zellen im Gewebe, so in der Darmwand, um Bronchen bei Asthma, dann bei intraperitonealer Injektion von Täniotoxin (PRÖSCHER, Fol. haem. 1904, Nr. 11, 1905, Nr. 8) oder bei experimenteller Trichinosis (STÄUBLI, OPIE).

Sofern es sich hier lediglich um massenhaftes Vorkommen polymorphkerniger Eosinophiler handelt, wie in der Darmwand (! eigne Beobachtungen), um Bronchen bei Asthma, bei experimenteller Trichinosis (OPIE), kann von histiogener Genese gar keine Rede sein. Es ist das exquisite Chemotaxis, bedingt durch spezifische Leukotaktika, chemische Substanzen, die im Knochenmark zu einer Mehrbildung eosinophiler Zellen und sodann zur Anlockung dieser acidophilen Zellen führen. OPIE hat denn auch die riesige Vermehrung der Eosinophilen und das alleinige Vorkommen von Mitosen im Knochenmark gezeigt.

Zuweilen trifft man einkernige rundkernige Eosinophile, so daß man Myelocyten vor sich zu haben glaubt. Hier ist aber an die häufigen Involutionsformen in Exsudaten zu denken, die Myelocyten vortäuschen, aber keine Kernstruktur mehr zur Darstellung gelangen lassen, so in Blutlymphdrüsen (ASCOLI), im Sputum usw. In dünnen Schnittpräparaten können leicht Artefakte durch Zerteilung der Zelle irre führen. Diese Täuschung ist denn auch gar nicht selten demonstrierbar.

Meines Erachtens müßten bei wahrer histiogener Myelopoëse stets auch neutrophile (amphophile) Myelocyten, wenn auch in geringerer Zahl, anwesend sein; denn die Alleinherrschaft einer einzigen Zellform findet man sonst bei wirklicher Myelopoëse nie.

Am auffälligsten ist der von PRÖSCHER erhobene Befund von zahlreichen eosinophilen Myelocyten (aus Endothelien abgeleitet) nach intraperitonealer Täniotoxininjektion (Endotoxin) in der Peritonealflüssigkeit. Auch STÄUBLI nimmt im Gegensatz zu OPIE histiogene Myelocytenbildung an. Diese beiden Befunde sind aber auf die Existenz wirklicher Myelocyten-

kerne und histologisch auf das Vorhandensein einer myeloiden Gewebsformation erst noch zu prüfen. Ausstrichspräparate allein können hier nicht genügen. Vielen Autoren scheint eine histiogene Eosinophilie deshalb notwendig, weil im Blut keine hinreichende Zahl der Zellen passiere. Bei dem chronischen Charakter der Affektionen wie Asthma, Lymphome usw. dürfte aber eine mäßige Vermehrung bereits genügen, um eine Ansammlung zustande kommen zu lassen. Das Argument der ungenügenden Zufuhr scheint mir an und für sich schon recht schwach, durch die Untersuchungen von A. Heinecke und Deutschmann aber gänzlich widerlegt. Diese Autoren konstatierten nach dem Asthmaanfall eine derartige Abnahme der Bluteosinophilen, daß der Mengenverhältnisse halber kein Grund besteht, außer der Bluteosinophilie noch eine lokale Genese aufzunehmen.

Eine histiogene isolierte Bildung eosinophiler Zellen ist daher meines Erachtens noch nicht einwandfrei bewiesen. Wenn man den Befund von Pröscher als Beweis anerkennen wollte, so handelt es sich jedenfalls um ein sehr seltenes und nur unter ganz besonderen Umständen mögliches Vorkommen. Auch hier hätten wir dann die Entstehung dieser acidophilen Zellen histiogenetisch erst noch klar zu legen. Die Ableitung aus Lymphocyten und Endothelien halte ich für unmöglich.

Die histiogene Entstehung von Mastzellen wird fast von allen Autoren anerkannt, selbst von Ehrlich, dagegen nicht von Helly. Diese Gewebsmastzellen werden als einkernig geschildert, während hämatogene Zellen polymorphkernig wären. Der Kern der Blutmastzellen ist indessen so verknäuelt, daß seine Polymorphie selbst im Blute nur schwer und nur bei völliger Ausbreitung der Zelle erkannt werden kann. Bei der Behandlung der Schnittobjekte kommt es ferner recht oft zu Alterationen der Kerne, so daß ich mich, bessere Belehrung vorbehalten, gegenüber diesen einkernigen Gewebsmastzellen trotz ihrer zweifellos runden Kerne im Gewebe skeptisch verhalte. Auffällig ist auch ihr gewöhnlich sporadisches Vorkommen.

Eine Bildung neutrophiler (amphophiler) Leukocyten und Myelocyten ist bisher im Gewebe nie bewiesen worden, wobei natürlich von myeloiden perivaskulären Herden als Gewebe wie bei Embryonen, Neugeborenen, Luetischen, Leukämikern als etwas prinzipiell Verschiedenem (siehe S. 179) abgesehen werden muß. Neutrophile Zellen im Bindegewebe sind daher stets hämatogen-medullärer Abstammung. Die neutrophilen Eiterkörperchen sind also niemals in loco entstanden und wandern nicht ins Blut ein. Die Annahme einer histiogen entstandenen neutrophilen Leukocytose halte ich direkt für Unsinn (vgl. Ausführungen S. 149).

Bei vielen chronischen Entzündungen bilden sich im Gewebe große **Granulome,** mit lymphocytenartigen Zellen, und nicht selten trifft man

dann auch in größerer Zahl **Plasmazellen,** denen wir bereits als pathologischen Zellformen des Blutes begegnet sind. Die Plasmazellen, ausgezeichnet durch intensiv basophiles, daher Plasmareaktion gebendes Protoplasma, durch wabigen Bau, durch dunkelgefärbte Kerne, die häufig exzentrisch liegen und oft eine Radspeichenanordnung des Chromatins aufweisen, beherrschen oft so sehr das Bild, daß man direkt von **Plasmomen** spricht.

Um zunächst die Plasmazellen zu besprechen, so scheint es sehr fraglich, ob die Plasmareaktion wirklich eine besondere Zellspezies charakterisiert. Nach meinem Dafürhalten ist dies eigentlich schon erledigt und im negativen Sinne beantwortet. Die starke Basophilie ist Ursache der Plasmareaktion, und stark basophil sind alle jungen Zellelemente, so nach ASKANAZY auch junge Bindegewebszellen; sicherlich fällt die Plasmafärbung an Megaloblasten, an größeren Lymphocyten, ja selbst an Sarkomzellen nicht weniger intensiv aus. Die anderen Kriterien wie granuläres, wabiges Protoplasma, Radfigur des Kernes, exzentrische Lage, sind nicht vollkommen konstant, und existieren zum mindesten viele Formen, bei denen man im Zweifel bleibt, ob ein Lymphocyt oder schon eine Plasmazelle vorliegt. Exquisite Plasmazellen freilich erwecken durchaus den Eindruck von etwas Besonderem und sind leicht zu erkennen. Es fragt sich nur, ob dieses Besondere nicht etwas Sekundäres, Erworbenes, durch die Funktion Bedingtes darstellt. In diesem Sinne halten denn auch die meisten Autoren wohl die Plasmazellen für Entwicklungsformen der Lymphocyten. Es hat deshalb kaum einen Wert, die kleinen Plasmazellen als „Plasmatochterzellen“ und nicht als Lymphocyten zu bezeichnen.

Im allgemeinen sind daher wohl Plasmazellen hypertrophische, funktionell modifizierte Lymphocyten; aber man tut wohl besser, in Plasmazellen lediglich eine morphologische Erscheinungsform, aber keine genetische Einheit zu erblicken, wenn auch junge Bindegewebs- und Sarkomzellen gleich aussehen können.

Über die Abstammung der Plasmazellen existieren außerordentlich abweichende Meinungen. UNNA und sein Schüler LEO EHRLICH vertreten die Herkunft aus Bindegewebszellen, stehen aber damit vereinzelt gegenüber den anderen Autoren, die eine Genese aus Lymphocyten oder aus Adventitiazellen (MARCHANDschen Klasmatocyten) verteidigen; einzelne sprechen sogar für eine Bildung aus Endothelien.

Bei der Ableitung aus Lymphocyten gehen die Meinungen insofern noch weit auseinander, als manche Autoren rein hämatogene Auswanderung vertreten, andere lediglich eine rein histioide Bildung behaupten, dritte gar beide Modi nebeneinander zulassen.

Die rein histiogene lymphocytäre Abstammung kann auf die kleinen hypothetisch überall verbreiteten RIBBERTschen Lymphome, oder auf

isolierte im Bindegewebe stets vorhandene Wanderlymphocyten, oder auf Lymphgefäßendothelien zurückgeführt werden, oder endlich auf Adventitiazellen (Klasmatocyten), wenn man diese „einfach" als hämopoëtische lymphocytenbildende Elemente erklärt. Mir persönlich scheint die adventitielle Abstammung wenigstens für die chronischen Entzündungen am wahrscheinlichsten.

Zu der Identität der Blutleukocyten mit diesen Granulomzellen möchte ich bemerken, daß die anscheinende morphologische Übereinstimmung nicht zu hoch gewertet werden darf. Es gibt keine Zellen, die uns weniger Kriterien zur Agnoscierung bieten als Lymphocyten. Ein schmales Protoplasma, stark basophil, ein runder Kern mit Kernkörperchen, das ist auch schon fast alles. Die zweifellos biologisch differenten Sarkomzellen verhalten sich völlig gleich; ebenso andere Zellformen. Es wäre daher gar nicht so überraschend, wenn mit neuen Methoden einmal ein Unterschied zwischen Blutlymphocyten und diesen Gewebszellen entdeckt würde, und daher zögere ich doch immer, diese Granulomzellen einfach als Lymphocyten zu bezeichnen, weil Lymphocyt eben doch einen ganz bestimmten Begriff darstellt, der mit morphologischen Kriterien allein nicht erschöpft ist.

Die Zellen der chronischen Entzündungen und Granulome, ihre „Lymphocyten" und Plasmazellen entstehen:

1. histiogen aus Bindegewebszellen: nach UNNA, LEO EHRLICH, SHERRINGTON und BALLANCE, in gewissem Sinne auch nach ASKANAZY;

2. hämatogen aus Blutlymphocyten: nach BAUMGARTEN, MARSCHALKO, DEGANELLO, BENDA, DOMINICI, HELLY, KURT ZIEGLER, NEISSER, JADASSOHN, KROMPECHER, PARODI;

3. aus Adventitiazellen (Klasmatocyten): nach MARCHAND, SCHRIDDE, PORCILE, PAPPENHEIM (hauptsächlich). Dieser Ansicht schließe ich mich mit Entschiedenheit an;

4. aus hämatogenen Lymphocyten und aus Klasmatocyten: nach MAXIMOW, der für alle auftretenden neuen Zellen den Namen Polyblasten vorgeschlagen hat.

Über die Frage der mitotischen oder amitotischen Vermehrung der Plasmazellen und über das endliche Schicksal will ich bei der großen Divergenz der Autoren auf diesem Gebiete nicht weiter reden. Ebensowenig kann ich näher entwickeln, warum die einen die Plasmazellen aus kleinen Zellen heranwachsen lassen, die anderen nur aus großen Lymphocyten (resp. Klasmatocyten). Ich verweise hier auf die Original arbeiten.

So unbefriedigend die Erörterung dieses noch so komplizierten und noch so ungeklärten Kapitels ist, so mußte ich doch mit einigen Worten darauf eintreten, weil für die Bluthistologie eine gewisse Kenntnis dieser Fragen und Probleme entschieden nötig ist. Bereits werden von diesen histioiden Leukocyten auch Blutzellen abgeleitet. Die Vertreter der histiogenen (klasmatocytogenen) Entstehung lassen Lymphocyten (SCHRIDDE, PAPPENHEIM), Plasmazellen (PAPPENHEIM), ja STERNBERG

und Helly sogar die „großen Mononukleären" histiogen entstanden ins Blut gelangen.

Es werden diese Fragen schon in nächster Zukunft viel erörtert werden. Heute ist ein Urteil noch nicht möglich.

Wichtigere Literatur über Plasmazellen und Zellen der Granulome etc.

Askanazy, Münch. med. Woch. 1904. — Baumgarten, Zieglers Zentralbl. Bd. I. 1890; Verhandlungen d. deutsch. Pathol. Gesellsch. 1903. — Bésançon et Labbé, Traité d'hématologie. — Deganello, Virchows Arch. Bd. 172. — Dominici, Compt. rend. Assot. Anat. III. Sess. 1901. — Leo Ehrlich, Virch. Arch. Bd. 175. 1904. — Enderlen u. Justi, Deutsch. Zeitschr. f. Chir. 1901. Bd. 62. — Foà, Ref. fol. haemat. 1904. S. 166. — A. Heinecke u. Deutschmann, Münch. m. W. 1906. Nr. 17. — Heller, Deutsch. m. W. 1904. — Helly, Zentralbl. f. Bakteriol. Orig. Bd. 39. 1905; Zieglers Beiträge. Bd. 37. 1905 (Literatur!). — Hoffmann, Münch. m. W. 1904 und Zieglers Beitr. 1904. — Janowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 36. 1895. — Jolly, Compt. Rend. soc. biol. Paris 1900. — Krompecher, Zieglers Beitr. Bd. 24. 1898. — Marchand, Verhandlungen d. deutsch. Path. Gesellsch. 1901. — Maximow, Zieglers Zentralbl. 1903; Anat. Anzeiger 1905, Ergänzungsband; Zieglers Beitr. Bd. 35. 1904; Bd. 38. 1905 (Literatur! usw.). — Pappenheim, Virch. Arch. Bd. 164. 165. 166. 169. (Literatur!); Ref. u. Krit. Fol. haem. 1904. S. 165. 408. 414. 441. 442; Fol. haem. 1905. S. 271—274. 277. 671—676. 815—818. 825—833. — Parodi, Ref. Fol. haem. 1904. S. 782. — Porcile, Zieglers Beitr. Bd. 36. 1904 (Literatur!). — Ranvier, Arch. Anat. mikrosc. 1900. T. 3. — Reincke, Zieglers Beitr. Bd. V. 1889. — Ribbert, Zieglers Zentralbl. 1890; Virch. Arch. Bd. 150. 1897; Zieglers Beitr. Bd. 6. 1889. — Schreiber, Münch. m. W. 1902. — Schreiber u. Neumann, Festschr. f. Jaffé. — Schlesinger, Virch. Arch. Bd. 169. 1902. — Schridde, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 73. 1905; Anat. Hefte 85/86. 1905; Zieglers Zentralbl. 1905. Nr. 11. — Schwarz, Virch. Arch. Bd. 179. 1905; Wien. kl. W. 1904. — Sherrington u. Ballance, Ziegl. Zentralbl. 1890. — Sormani, Virch. Arch. Bd. 184. 1906. — Unna, Histiolog. Atlas zur Patholog. der Haut. 1903; Münch. m. W. 1902. — Weidenreich, Verhandlungen d. anat. Gesellsch. 1905. — Westphal, I.-D. Berlin 1880. — Wolff, Münch. m. W. 1902. Deutsch. m. W. 1904. — Wolff u. Torday, Berl. kl. W. 1904. — Ziegler, Zieglers Beitr. Bd. 36. 1904. — Ziegler, Marchand, P. Grawitz, X. internat. Kongreß. Berlin 1890.

Die prinzipielle Trennung der lymphatischen und myeloiden Leukocyten (dualistische Lehre).

Während früher die meisten Autoren die Entwicklung aller Leukocyten durch Alterung und Reifung aus den Lymphocyten angenommen hatten (unitaristische Auffassung), ist Ehrlich dieser „Vereinfachung" durch die Theorie der strengen Spezifität der Leukocytenarten, besonders aber durch die dualistische Lehre der Trennung zwischen lymphatischem und myeloidem System und der aus beiden Systemen abstammenden Zellarten entgegengetreten, ja er betrachtet geradezu diese

Theorie als das wichtigste Ergebnis seiner jahrelangen Studien. Eine Zeitlang schien diese EHRLICHsche Lehre überall siegreich zum Durchbruch gekommen zu sein. Da erhob sich in deutschen Landen in den letzten Jahren neue Opposition, während die amerikanische, englische, französische Literatur im wesentlichen fest zu den EHRLICHschen Prinzipien hält.

Die neuerdings vorgebrachten Einwände richten sich einerseits gegen die Spezifität der Leukocytenarten (ARNOLD, HESSE, NEUMANN, GRAWITZ, WEIDENREICH, MAY-GRÜNWALD usw.), indem eine strenge Trennung zwischen den verschiedenen Leukocytenformen nicht durchgeführt werden könne. Diese Argumente sind bereits S. 123 eingehend erörtert worden und nach meiner Auffassung als vollkommen widerlegt anzusehen. Andererseits will die Opposition die prinzipielle Trennung zwischen lymphatischem (lymphadenoiden) und myeloidem System (Knochenmark, myeloide Metaplasie [S. 133]) nicht gelten lassen. Die Unterschiede der beiden Gewebsarten sollen nicht prinzipieller Natur sein und unter Umständen würden auch im lymphatischen Gewebe Zellen mit neutrophilen, eosinophilen usw. Granulationen, ja auch rote Blutkörperchen gebildet. Zu den oben erwähnten Gegnern der strengen Spezifität der Leukocytenarten kommen hier noch einige Autoren, von denen besonders PAPPENHEIM und HIRSCHFELD zu erwähnen sind, hinzu, die zwar aufs entschiedenste die Möglichkeit der Übergänge unter den einzelnen Arten der weißen Blutkörperchen bestreiten, aber doch von einer prinzipiellen Trennung der Cytogenese nichts wissen wollen. Sie sind also Gegner des Dualismus.

Weniger schroff ablehnend gegen die prinzipielle Trennung des lymphatischen und myeloiden Gewebes und damit auch deren Zellprodukte verhalten sich DOMINICI, BÉSANÇON et LABBÉ, die im allgemeinen ganz entschieden für zwei Arten von Leukocytengewebe eintreten, aber unter bestimmten hochgradig pathologischen, seltenen Bedingungen doch auch eine Entwicklung der myeloiden Reihe aus den Zellen des lymphatischen Gewebes proklamieren.

Außer von EHRLICH und seinen Schülern LAZARUS und PINKUS wird die dualistische Lehre heute auch von BANTI, HELLY, MOSSE, NAEGELI, SCHRIDDE, SCHWARZ, STERNBERG, TÜRK und K. ZIEGLER ausdrücklich festgehalten.

Während ich den ersten Teil der EHRLICHschen Lehre, die volle prinzipielle Verschiedenheit der einmal entwickelten Leukocyten und die Unmöglichkeit von Übergängen zwischen den einzelnen Arten als **bewiesen** ansehe, darf man das vom zweiten Teil der EHRLICHschen Auffassung, dem Dualismus der Gewebe, vorläufig noch nicht behaupten, wenn man unparteiisch den jetzigen Stand der Frage überblickt. Persönlich stehe ich zwar nach meinen Forschungen durchaus zur dualistischen Lehre; aber ich gebe zu, daß noch viele sorgfältige Studien zur Beweisführung hier

einsetzen müssen. In erster Linie sollten diese Probleme an Schnittfärbungen studiert werden, die allein über den cytogenetischen Konnex guten Aufschluß erteilen können. Daher habe ich auch in den letzten Jahren ganz besonders in dieser Richtung meine Untersuchungen entwickelt. Leider sind alle Färbungen der Gewebsschnitte bisher immer noch nicht völlig befriedigend, so erfreulich die erzielten Fortschritte auch sein mögen. Aus diesen Schwierigkeiten erklärt sich auch die bisher allzu einseitig gepflegte Methodik der Untersuchungen an Ausstrichpräparaten, die ja in ihren Feinheiten völlig unerreichbar und daher stets vom größten Werte sind, immerhin aber an sich allein nur selten zu einer genügenden Sicherheit über cytogenetische Probleme führen können. Für wissenschaftliche Studien müssen daher beide Methoden kombiniert und so eingehend als möglich gepflegt werden.

Die Ausstrichpräparate würden genügen, wenn lymphatisches und myeloides Gewebe stets nach Organen voneinander getrennt wären. Ehrlich hat diese Ansicht auch zunächst vertreten, dann aber auf Grund der Beobachtungen von Dominici nur noch von zwei verschiedenen **Gewebssystemen** gesprochen, die sich im gleichen Organ begegnen können. Das erhöht ganz außerordentlich, wenigstens für pathologische Fälle, die entstehenden Schwierigkeiten; denn man sieht leicht ein, daß die myeloiden Zellelemente, von einer Gefäßwand ausgehend, mit den lymphatischen Zellen der Lymphdrüsen z. B. in innigsten Kontrakt gelangen können und doch ganz verschiedene Genese haben.

Zwei Fragen sind es vornehmlich, deren einwandfreie Beantwortung Sein oder Nichtsein des Dualismus zwischen lymphatischem und myeloidem Gewebe entscheiden:

1. Können aus den jungen Organlymphocyten der lymphatischen Organe wie Lymphdrüsen, Milz, Tonsille, Thymus, Darmfollikel usw. auch Myelocyten hervorgehen, oder sind diese letzteren Zellen, wenn sie abnormerweise auch an so ungewöhnlichem Orte vorkommen, adventitiellen Ursprungs und ohne direkte Beziehung zu den Parenchymzellen?

2. Sind die ungranulierten Zellen des myeloiden Gewebes, also vor allem des Knochenmarkes, einfach Lymphocyten oder aber sind es Myeloblasten, d. h. Zellen ohne direkte Verwandtschaft zum lymphatischen System und spezifische Elemente des myeloiden Gewebes?

Manche Argumente zur Entscheidung dieser Fragen sind bereits öfters in meinen bisherigen Ausführungen gestreift worden. Jetzt aber, nach Erledigung der Morphologie, Embryologie, Pathologie und Biologie und nach vollständiger Einführung in alle zur Kritik nötigen Vorkenntnisse, kommt die erwünschte Gelegenheit, in zusammenfassender Darstellung Gründe und Gegengründe in dieser für die Hämatologie tatsächlich kapitalen Frage auseinander zu setzen.

Folgende **Argumente** sprechen **für eine prinzipielle Scheidung des lymphatischen** und **des myeloiden Gewebes im Sinne des Ehrlichschen Dualismus:**

I. **Gewebsorganisatorische Unterschiede.**

Wir beobachten im Körper zwei Gewebe von durchaus verschiedenem Bau. Das lymphatische System schließt sich **histogenetisch** und funktionell an die Lymphbahnen an, das myeloide an die Blutgefäße. Das ist ein kapitaler, bisher nicht genügend gewürdigter Unterschied. So kann man die perivaskuläre Genese des myeloiden Gewebes für embryonale Leber und embryonales Knochenmark glänzend beweisen und ebenso die Einschaltung der embryonalen Lymphdrüsen in den Verlauf der Lymphwege. Selbst wenn beim Erwachsenen in lymphatischen Organen pathologischerweise wieder myeloides Gewebe sich entwickelt, so bleibt der perivaskuläre Ursprung des neuen Zellstaates nicht zweifelhaft (neue eigene Untersuchungen). Neu entstandene generalisiert auftretende lymphatische Bildungen (lymphatische Leukämie und Pseudoleukämie, Lymphomatosen) entwickeln sich wieder als rundliche Knoten, eventuell mit Follikeln, und gehen dann offenbar aus Ribbertschen kleinsten Lymphomen hervor.

Einzig bei **lokaler** Entzündung entstehen die Granulome wohl ebenfalls aus adventitiellen Zellen. Diesen Adventitiazellen müßte man daher die Potenz zuschreiben, entweder nach der einen (myeloiden) oder nach der anderen (lymphatischen) Richtung sich zu differenzieren, nie aber nach beiden Richtungen zugleich.

Der **histologische Bau** der beiden Systeme ist durchaus verschieden, wenn er einmal definitiv geschaffen ist. In lymphatischen Organen ordnen sich kleine Zellen zu Follikeln, und bei starker Inanspruchnahme erscheinen im Zentrum größere chromatinärmere Elemente, die ein Keimzentrum bilden.

Im myeloiden System dagegen herrscht wirres Durcheinander der verschiedenen Formen. Von Follikelbildung ist keine Rede. Weder beim Tier noch beim Menschen, weder embryonal noch postembryonal konnte ich im Knochenmark follikuläre Bildungen jemals treffen. Die ungranulierten Knochenmarkzellen sind isoliert oder ganz unregelmäßig unter den anderen Elementen zerstreut, und selbst bei sehr großer Myeloblastenzahl ist von Follikeln keine Rede. Das myeloblastische Mark entspricht in seinem Bau durchaus dem myelocytischen, absolut nicht einer lymphatischen Bildung, und der einzige Unterschied ist das reichliche Vorkommen ungranulierter Zellen an Stelle der sonst gekörnten. Mithin ist der ganze Unterschied ein zellulärer und kein gewebsorganisatorischer. Wie im Knochenmark begegnet man auch derselben Struktur des myeloiden Gewebes beim Embryo und bei der Leukämie in anderen Organen, und demselben lockeren Bau bei myeloider Metaplasie.

Myeloide Zellkomplexe sind ferner oft aufs innigste mit erythropoëtischen Herden alliiert. Das ist bei der intrakapillären Genese der Erythropoëse und der perivaskulären der Myelopoëse nicht besonders befremdend. Nie aber bilden Keimzentren rote Blutkörperchen, und wenn in lymphatischen Organen ausnahmsweise Erythrocyten tatsächlich entstehen, so handelt es sich eben auch hier um ein neues Gewebe, in dessen Kapillaren die neuen roten Blutkörperchen erzeugt werden.

Es wäre ohne jede Analogie, daß zwei derartig in Bau und Genese fundamental verschiedene Gewebsarten dieselben Zellen entwickeln sollten und nicht prinzipiell verschieden wären.

In neuerer Zeit kennt man seit den Forschungen Marchands außer dem adenoiden (follikulären) an die Lymphwege angeschlossenen Lymphocytengewebe nun auch noch ein adventitielles (klasmatocytogenes) lymphocytoides Gewebe, dessen Zellen direkt in die Blutgefäße eintreten sollen, mit den Lymphwegen keine engere Beziehung unterhalten und den Lymphocyten völlig entsprechen sollen. Es scheint mir freilich noch nicht erledigt, ob diese adventitiellen Lymphocyten nun morphologisch und biologisch durchaus gleiche Elemente wie die in den follikulären Bildungen entstehenden Zellen seien. Cytogenetisch sind sie verschieden, aber der Nachweis morphologischer Unterschiede ist jedenfalls zurzeit völlig unmöglich, da ja nur Schnittfärbungen in Betracht kommen können und hier jede feinere Analyse lymphocytenähnlicher Zellen sofort bei der geringen Differenzierung der Elemente aufhört. Kann man ja doch auch Lymphosarkomzellen nicht von Lymphocyten morphologisch unterscheiden!

Dagegen steht zweifellos fest, daß entzündliche Granulationsbildungen, die aus diesen adventitiellen „Lymphocyten" hervorgehen, einen geschlossenen Aufbau aufweisen, der mit der Struktur des Knochenmarkgewebes keine Ähnlichkeit besitzt. Es können daher die zahlreichen ungranulierten Markzellen mitten im lockeren Myeloidgewebe unmöglich als adventitielle Lymphocyten angesprochen werden, sondern müssen gemäß der Gewebestruktur zum myeloiden Zellstaat gehören. Lediglich jene lymphocytenartigen Zellen, die den Gefäßen anhaften, könnten als leukocytoide adventitielle Lymphocyten erklärt werden. Ihre Wucherung müßte zu perivaskulären geschlossenen Lymphocytenhaufen führen (Banti: bei lymphatischer Leukämie), jedenfalls ein neues und wesentlich verschiedenes Gewebe entstehen lassen.

II. Morphologische Unterschiede.

Alle reifen Zellen des myeloiden Systems (von den Megakaryocyten abgesehen) zeigen eine deutliche, schon ungefärbt sofort sichtbare Granulation. Es sind Granulocyten. Die Lymphocyten lassen weder ungefärbt, noch bei Färbungen, noch im ultravioletten Lichte (Grawitz) eine ent-

sprechende Körnelung erkennen. Ich spreche ausdrücklich von entsprechender Körnelung; denn die azurophile Granulation (S. 102) ist derartig verschieden, daß sie wohl heute allgemein als durchaus heterolog angesehen wird und wirklich nicht der neutrophilen, eosinophilen oder basophilen gleichgesetzt werden kann.

Die neue SCHRIDDEsche Körnelung (S. 16) nach ALTMANNscher Färbung muß noch weiter geprüft werden. Ist sie wirklich eine echte präexistente Granulation, dann würden freilich die morphologischen Differenzen zwischen Lymphocyten und Granulocyten weniger prinzipiell, wären aber immerhin trotzdem noch vorhanden, indem alsdann den Lymphocyten eine eigene und ganz verschiedene Körnelung zuzusprechen wäre.

Die ungranulierten Zellen des myeloiden Systems, die Myeloblasten, gleichen allerdings den Lymphocyten; doch sind gewisse morphologische Unterschiede zweifellos vorhanden. Ich verweise auf die eingehende Erörterung S. 116 und betone besonders die Differenz in der Färbbarkeit und Zahl der Nukleolen, der Chromatinaffinität der Zellkerne, und dem Fehlen einer ALTMANNschen Granulation.

Einen funktionellen Unterschied zwischen Lymphoblasten und Myeloblasten gibt auch PAPPENHEIM, obwohl Gegner der Trennung, zu; denn nur die letzteren entwickeln sich normalerweise zu Myelocyten. Eigentlich würde das schon genügen, die beiden Spezies prinzipiell voneinander zu scheiden; denn funktionell verschiedene Zellen kann man doch unmöglich gleich bewerten und gleich benennen[1]. Es sind aber noch ge-

[1] Daß funktionell oder cytogenetisch verschiedene Zellen nicht gleichen Namen tragen dürfen, selbst wenn man sie morphologisch nicht voneinander trennen könnte, halte ich für ein zwingendes logisches Postulat. Es ist mir unverständlich, wie HELLY den Satz unterschreiben kann, daß das, was morphologisch gleich aussehe, auch gleich benannt werden müsse. Wenn HELLY einen Teil ungranulierter Knochenmarkzellen von Myelocyten dadurch ableitet, daß eine Hemmung der Granulationsbildung eintritt, so könnte man diese pathologischen Zellen trotz ihres Aussehens doch nicht als Lymphocyten erklären oder bezeichnen, sofern man mit HELLY die prinzipielle Trennung des lymphatischen und myeloiden Gewebes verficht.

Auch GRAWITZ war früher (Diskuss. zu LÖWIT, Kongreß f. inn. Med. 1899) nicht der Ansicht, daß seine „unreifen Formen" (offenbar die großen Zellen einer chron. lymphatischen Leukämie, die er aber damals anscheinend als unreife Knochenmarkzellen aufgefaßt hat) so, wie er das heute tut, einfach als Lymphocyten benannt werden sollten, schreibt er doch geradezu, „leider" werden diese Zellen immer noch als Lymphocyten bezeichnet!! Das hindert ihn heute nicht, die Aufstellung der Myeloblasten als „Künstelei" zu bezeichnen.

Eine rein morphologische Nomenklatur mit deskriptivem Charakter kann denjenigen niemals befriedigen, der dem Wesen und nicht der Form der Erscheinungen nachgeht. Die morphologische Namengebung ist aber auch sofort ungenügend und für das Verständnis hinderlich, wenn man mit Berechtigung zwei einander gleichende Zellformen als in ihrem Wesen, nach Abstammung oder Funktion verschieden, auseinander halten muß.

nug Gründe, besonders biologischer Natur, vorhanden, als daß man aus dieser Konzession allzu großes Kapital schlagen müßte.

III. **Chemische Unterschiede.**

Die granulierten Leukocyten enthalten autolytisch und peptisch wirkende Fermente, die Lymphocyten niemals. Autolyse kommt in Organveränderungen, die Lymphocyten oder lymphocytenähnliche Zellen aufweisen, nicht vor. Daher erfolgt Einschmelzung nur dort, wo polymorphkernige neutrophile Zellen zerfallen (Pneumonia crouposa!), während bei der aus „Lymphocyten" bestehenden käsigen Pneumonie eine Lösung nicht eintritt, sondern ein nekrotischer Zerfall.

Die Granulocyten besitzen oxydativ wirkende Fermente, Oxydasen, geben daher die Guajakreaktion, die Lymphocyten niemals. Siehe S. 140. Die Behauptung KLEINS, daß die Reaktion nicht spezifisch wäre, ist von ERICH MEYER sofort schlagend widerlegt worden.

Es ist natürlich leicht zu behaupten, die Lymphocyten gewinnen diese Eigenschaft auch, aber erst bei der Reifung zu polymorphkernigen Zellen. Warum geben denn selbst die hochgradigsten lymphatischen Leukämien oder die chronischen Lymphocytenexsudate, deren Zellen doch wochen- und monatelang Zeit zur Reifung haben, diese Reaktionen nie? Man müßte in letzterem Falle ja direkt an eine Entwicklungshemmung der Lymphocyten, an ein Unreifbleiben denken, und das ist doch so unwahrscheinlich als möglich.

Das normale Knochenmark gibt stets intensive Guajakreaktion, die Lymphdrüsen, Thymus und andere Organe versagen ausnahmslos. Man käme daher zu dem Schlusse, daß die lymphatischen Organe nie reife Zellen ausbilden, was doch ganz paradox und für ein Organ etwas Unerhörtes wäre.

IV. **Biologische Unterschiede.**

Die jungen Zellen des myeloiden Systems, die Myeloblasten, entwickeln aufs deutlichste eine Granulation. Diese Übergangs- und Zwischenformen sieht man mit Leichtigkeit im Knochenmark, und so skeptisch man im allgemeinen sich gegen Übergangsbilder verhalten muß, hier hat noch jeder Untersucher ohne Anstand[1] aus dem Nebeneinander auch den

[1] Dies war kaum geschrieben, als HELLY in seinem neuen Werke zum erstenmal die Meinung vertritt, daß alle Zellen des Knochenmarkes sich nur mitotisch vermehren und daß eine Heranreifung von Myelocyten aus ungranulierten Formen nicht vorkomme, eher umgekehrt, die pathologische Veränderung der granulierten Zellen durch Granulaverlust.

Ich muß mit allem Nachdruck an der Entstehung granulierter Formen aus ungranulierten festhalten. Einmal ist es doch schwer verständlich, daß ungranulierte Markzellen mitten im lockeren Gewebe unter anderen Knochenmarkzellen fern von Gefäßen normal als pathologische Gebilde vorkommen sollten. Dann

Schluß auf das Nacheinander gezogen, weil er sich in gebieterischer Weise aufdrängt. Auch bei myeloiden Leukämien trifft man diese intermediären Zellen sehr reichlich im Blute. Sie sind dann ein wichtiges Beweismittel zur Entscheidung darüber, daß die vorhandenen ungranulierten lymphocytenähnlichen Zellen Myeloblasten sind.

Von einer solchen Differenzierung ist in der Lymphdrüse keine Rede und ebensowenig in den Follikeln beliebiger lymphatischer Organe. Auch mit den neueren Färbungen konnte SCHRIDDE niemals in Keimzentren den Beginn einer Granulation entdecken. Bei zahlreichen histologischen Untersuchungen mit den verschiedensten Methoden habe ich weder an Schnitten, wo die Sache allerdings schwieriger zu erkennen wäre, noch an Ausstrichpräparaten je irgend welche Anhaltspunkte für eine beginnende Granulation in Lymphocyten gesehen.

Ebensowenig gelingt es bei lymphatischen Leukämien in auffälligem Gegensatz zu den Myeloblastenleukämien den Übergang zu leicht gekörnten Formen zu finden, mag es sich um großzellige oder kleinzellige, akute oder chronische Lymphämien handeln.

Diese immer und immer wieder erhobene Tatsache zwingt zu dem auch aus anderen biologischen Gesichtspunkten abgeleiteten Schluß, daß der Lymphocyt eine Entwicklung in granulierte Leukocyten nie durchmachen kann.

Die Granulocyten sind lebhafter amöboider Bewegung fähig. Sie verlassen leicht und außerordentlich oft die Gefäße. Die Lymphocyten haben nur geringe amöboide Lokomotion, ihre Emigrationsfähigkeit ist immerhin noch recht umstritten. Manche Autoren nehmen sogar eine direkte Immigration in die Blutgefäße an, so daß also keineswegs alle Lymphocyten mit dem Ductus thoracicus ins Blut gelangten (siehe S. 197). Blutuntersuchungen bei käsiger Pneumonie sprechen mir dafür, daß die histioiden adventitiellen „Lymphocyten" nicht ins Blut kommen; denn die Zahl der Blutlymphocyten ist dauernd vermindert.

---

aber ist völlig überzeugend, daß solche heranreifende Zellen ganz gewöhnlich chemisch verschiedene Granula nebeneinander besitzen, anfänglich sogar meist nur basophile und bei reichlicherer Körnelung basophile und einige neutrophile. Solche Myelocyten kommen aber nicht vor, sondern nur neutrophile Myelocyten mit wenigen leicht basophilen Körnern. Endlich beobachtet man bei Myeloblastenleukämien sehr häufig derartig unreife Formen mit heterogener oder sehr spärlicher und gemischter Granulation, so daß es sich hier ganz gewiß nicht um einfachen Granulaverlust an reifen Zellen handelt, der diese Verhältnisse nicht erklären kann, sondern um ganz unreife Gebilde, bei denen die Entwicklung der Granulation unvollendet ist und also nicht ein Verlust vorhandener Körnelung vorliegt.

All diese Einzelheiten sind zu fein, um an Schnitten studiert werden zu können. Es ist daher begreiflich, wenn der reine pathologische Anatom gegenüber dem Kliniker diese Argumente übersieht.

Die myeloiden Leukocyten treiben intensive Phagocytose, sie sind die Mikrophagen. Für echte kleine Lymphocyten ist die gleiche Tätigkeit nicht zu beweisen. Die Makrophagen sind zwar einkernige ungranulierte Zellen, aber sicher keine gewöhnliche Blutlymphocyten.

Die Granulocyten zeigen intensiv chemotaktische Phänomene, die Lymphocyten gar nicht, so daß selbst bei kleinen Eiterungen der lymphatischen Leukämie keine Lymphocyten, sondern polymorphkernige Leukocyten aus dem Blut austreten, obwohl Lymphocyten zu Hunderttausenden, Leukocyten nur recht spärlich im Kubikmillimeter vorhanden sind.

In neuester Zeit ist es gelungen, auch Lymphocytenexsudate zu erzielen. Die Herkunft dieser Zellen muß aber noch histiogenetisch bewiesen werden. Israel denkt nur an vermehrten Lymphzufluß, also an passive Heranschwemmung von mehr Zellen.

Auch wenn tatsächlich chemotaktisch aktive Lymphocytose erzielt werden kann, so tritt sie sicherlich unter ganz anderen Bedingungen auf als die gewöhnliche Leukocytenansammlung. Ein prinzipieller Unterschied würde also doch bestehen bleiben.

Zahlreiche biologische Differenzen zwischen den beiden Geweben und deren Zellderivaten enthüllt die Pathologie; siehe unter VII.

V. Embryologische Unterschiede.

Schon von frühester Embryonalzeit an besteht scharfe Trennung des lymphatischen und des myeloiden Systems (S. 128). Die Leber enthält nur myeloides Gewebe, die Thymus im Parenchym nur lymphatisches. Später finden sich beide in der Milz nebeneinander, aber aufs schärfste getrennt und ohne Übergänge. So werden die lymphatischen Malpighischen Körperchen später als die myeloide Pulpa angelegt, enthalten nie Myelocyten oder kernhaltige Erythrocyten und alle Übergänge des einen Systems zu dem anderen werden vollkommen vermißt.

Besonders wichtig ist auch die Tatsache, daß die myeloiden Zellformationen beim Embryo um Blutgefäßkapillaren angelegt werden (z. B. Leber, Knochenmark, Thymus), das lymphatische Gewebe aber diese Beziehung vermissen läßt (Thymus, Lymphdrüsen). Bei der allerdings perivaskulären Anordnung der Malpighischen Körper handelt es sich um etwas ganz wesentlich anderes. Hier liegt eine relativ starke Arterie und keine Kapillare vor, eine Arterie, die nicht streifenförmig von hämopoëtischem Gewebe begleitet wird, sondern die einen runden Lymphfollikel durchsetzt.

Auch beim Embryo ist Myelo- und Erythropoëse stets vereint, Lymphocytopoëse aber niemals mit der Bildung roter Blutkörperchen alliiert.

Das myeloide Gewebe ist vor dem lymphatischen vorhanden, bildet sich dann aber zurück und bleibt nur im Knochenmark erhalten. Das

lymphatische Gewebe dehnt sich gegen Ende des Intrauterinlebens noch weiter aus und nimmt auch nach der Geburt an Bedeutung noch sehr erheblich zu, ist auch beim Erwachsenen sehr leicht imstande, auf die verschiedensten Reize hin sich wieder auszubreiten, während das myeloide Gewebe offenbar nur unter ganz besonderen Momenten wieder auftreten kann. Dieses ganz verschiedene Verhalten im embryonalen wie im postfötalen Leben schließt eine enge Verwandtschaft oder gar Übergänge aus, insbesondere beleuchtet dieser Gegensatz die völlige Unmöglichkeit, in myeloiden Formationen nur höhere Entwicklungsformen lymphatischer Gewebe zu sehen (PAPPENHEIM, DOMINICI). Indem aber diese Lieblingsidee der Unitarier vollkommen zerstört ist, sind zweifellos die Differenzen zwischen beiden Systemen bedeutend erweitert.

VI. **Die vergleichende Anatomie** enthüllt dieselben Unterschiede zwischen beiden Systemen wie die Embryologie und ergibt ebensowenig Übergänge.

Es handelt sich also ontogenetisch wie phylogenetisch um zwei verschiedene Gewebe.

VII. **Differenzen unter pathologischen Verhältnissen.**

Die Krankheiten beeinflussen die Funktion des myeloiden und des lymphatischen Gewebes in durchaus verschiedener Weise. Fast alle Infektionskrankheiten erzeugen zunächst eine Hyperfunktion des myeloiden Systems, so Pneumonie, Sepsis, Eiterungen, ja selbst die zumeist mit verminderter Zahl der myeloiden Leukocyten einhergehenden Affektionen haben doch anfänglich zu einer Hyperfunktion geführt, so MORBILLI in der Inkubation, Malaria zur Zeit des Schüttelfrostes, Typhus im Anfang des ersten Stadiums.

Beim lymphatischen System dagegen herrscht zunächst eine Verminderung der Funktion vor, die zum Teil freilich auch durch anatomisch-histologische Läsion geschaffen ist. Erst in der Rekonvaleszenz gewöhnlich zeigt sich die funktionelle Erholung und dann die Hyperfunktion der lymphatischen Gewebe.

Indem die verschiedenen Krankheiten die Funktionen des lymphatischen und myeloiden Systems zeitlich und quantitativ durchaus verschieden beeinflussen, resultieren ganz verschiedene Leukocytenkurven, die daher bis zu einem hohen Grade für eine spezielle Krankheit typisch verlaufen; so charakterisiert den Typhus abdominalis die anfängliche kurzdauernde Vermehrung der myeloiden Zellen, dann die stetig fortschreitende Verminderung bis zum Ende der Lysis, endlich die langsame Erholung, während bei den lymphatischen Zellen eine anfängliche starke Verminderung bald von Erholung und Vermehrung gefolgt ist. Bei Pneumonia crouposa herrscht im akuten Stadium die starke Hyperfunktion des myeloiden Zell-

staates und die herabgesetzte Tätigkeit des lymphatischen, und beides kehrt sich nach der Krisis um. Aus diesem durchaus verschiedenen Verhalten der beiden Gewebe unter pathologischen Bedingungen geht die funktionelle Unabhängigkeit und Differenz und damit auch die prinzipielle Verschiedenheit hervor.

Es gibt Affektionen, die das myeloide Gewebe fast isoliert ergreifen und das lymphatische fast unberührt lassen. So schädigt perniziöse Anämie die Cytogenese im Knochenmark aufs schwerste, während die Einwirkung der Krankheit auf den lymphatischen Apparat unverhältnismäßig gering ist. Daher sehen wir zumeist eine normale Lymphocytenzahl, aber einen ungewöhnlich geringen Wert der Granulocyten.

Umgekehrt vernichtet eine ausgedehnte Lymphdrüsentuberkulose weite Strecken der Lymphocytenbildung und ergibt extrem niedrige Lymphocytenwerte; die Läsion der Granulocytenbildung ist dagegen unerheblich oder fehlt. Ein vikariierendes Eintreten neuer lymphatischer Bezirke erfolgt aber nicht. Ein solches müßte aber doch sicherlich vorkommen, wenn die Myeloblasten (ungranulierte Knochenmarkzellen) einfach Lymphocyten wären, denn ins Blut könnten sie dann doch gewiß übertreten. Ich habe bereits früher betont, daß das selbst im Lauf von Jahren nicht erfolgt.

Die rasende Wucherung beider Systeme schafft zwei verschiedene Leukämiearten, die lymphatische und die myeloide.

Hier suchen nun freilich viele Forscher nach Übergängen, und es darf nicht geleugnet werden, daß gewisse Beobachtungen recht schwer zu klassifizieren sind. Das kommt davon her, daß die Myeloblasten den Lymphocyten sehr gleichen und daher Myeloblastenleukämien irrig als lymphatische statt als myeloide angesprochen werden. Handelt es sich aber tatsächlich um eine Form der myeloiden Leukämie, so wird eine gewisse Myelopoëse, das Vorkommen von Knochenmarkriesenzellen und eine starke Erythropoëse nicht mehr wundernehmen. Die genaue hämatologische Zellanalyse dieser „lymphoiden" Blutzellen ergibt aber in gleicher Weise wie das feinere histologische Studium der Organveränderungen den wahren Charakter dieser Leukämie. So entspricht die Leberveränderung der Myeloblastenleukämie durchaus der gewöhnlichen myeloiden und weicht prinzipiell von der lymphatischen Art ab (siehe speziellen Teil).

Eine andere Schwierigkeit liegt darin, daß auch bei lymphatischer Leukämie myeloide Zellformationen in den Lymphdrüsen vorkommen. Hirschfeld[1] hat das vor kurzem publiziert. Ich kenne diese Befunde schon seit einiger Zeit. Das Paradoxe erklärt sich aber leicht. Weil durch lymphatische Wucherungen das Knochenmark nahezu völlig verdrängt wird, zeigen sich genau wie bei malignen Tumoren im Knochenmark

[1] Hirschfeld, Berl. klin. Wochenschrift, 1906. Nr. 32.

(S. 134) oder bei Osteosklerose myeloide Komplexe extramedullär. Das ist aber keine pathologische leukämische Wucherung, sondern ein vikariierendes Eintreten, das offenbar stets vorkommen muß, wenn das Knochenmark selbst insuffizient, paralysiert, destruiert wird. Indem ich aber histologisch auch in diesen Fällen eine direkte Entwicklung[1] der Lymphocyten zu Myelocyten in diesen Lymphdrüsen nicht erkennen kann, sondern die adventitielle Myelopoëse eine Erscheinung für sich und von der Lymphopoëse unabhängig ist, vermisse ich jede Berechtigung, deshalb die beiden Leukämien zu verschmelzen.

Nach den Erfahrungen von Türk kämen quasi sympathische Schwellungen des lymphatischen Gewebes auch bei myeloider Leukämie vor. Dadurch könnte sich manchmal der Blutbefund verändern und die andere Art der Leukämie zum Vorschein kommen. Leider fehlen bisher die unerläßlichen histologischen Studien dieser Fälle von Türk. Auf die spezielle Kritik dieser Auffassung muß ich hier verzichten; aber ich mache besonders darauf aufmerksam, daß Türk selbst in diesen Beobachtungen nicht eine Umwandlung, sondern ein Nebeneinander der leukämischen Wucherungen annimmt, also die strenge Scheidung der zwei Leukocytensysteme selbst in diesem Falle durchführt, der, die Richtigkeit der Tatsachen angenommen, weitaus „einfacher" durch den Verzicht auf die strenge Spezifität erklärt würde. Wenn ein so erfahrener Forscher wie Türk zu einer soviel weiter abliegenden Erklärung greift, so muß er eben zwingende Gründe für den Dualismus vor Augen haben.

Die Wucherung des einen Gewebes verdrängt, vernichtet und substituiert das andere Gewebe. Wenn man die beiden Systeme der Leukocyten als Geschwister bezeichnet hat, so sind es offenbar feindliche Geschwister. So erdrückt die myeloide Wucherung der Milzpulpa die lymphatischen Follikel vom Rande her bis zur völligen Substitution. Desgleichen vergrößern sich bei lymphatischen Wucherungen die Milzfollikel, strecken überall in das Pulpagewebe hinein Ausläufer vor und erdrücken es vollständig. Auch im Knochenmark wird bei lymphatischer Leukämie das myeloide Gewebe mehr und mehr verdrängt, so daß es wiederholt nur in kleinen Resten noch entdeckt werden konnte.

Nirgends Umwandlung von Lymphocyten zu Myelocyten! Überall nur Vernichtung der anderen Gewebsart durch Kompression des weniger aktiven Gewebes und Substitution an der frei gewordenen Stelle.

Die dicht geschlossenen Komplexe der lymphatischen Zellen heben sich immer aufs schärfste ab von dem lockeren Gefüge des myeloiden Gewebes, das auch stets reichlich von Gefäßen durchsetzt und in seiner Zellzusammensetzung recht polymorph ist. Immer wird man neben neutrophilen auch eosinophile und ungranulierte Zellen (Myeloblasten), häufig auch Riesenzellen entdecken.

In seiner neuesten vorzüglichen Studie[1] kommt HELLY zu der sehr bemerkenswerten Auffassung, daß die Lymphocyten des Knochenmarkes adventitielle histioide Zellen, leukocytoide Lymphocyten, seien, durch deren Vermehrung die Umwandlung des Myelocytenmarkes in ein Lymphocytenmark erfolge, wobei er die Myeloblasten als spezielle Zellen des myeloiden Systems nicht gelten lassen will und einfach als Lymphocyten erklärt. Zunächst ist diese perivaskuläre Lymphocytenbildung für die Knochenmarkgefäße noch zu beweisen. Trotz vieler Untersuchungen konnte ich adventitielle Ansammlungen von Lymphocyten nicht finden, nur ganz isolierte Exemplare, die man eventuell als histioide Lymphocyten erklären könnte. Immerhin scheint mir dieser Teil der HELLYschen Auffassung sehr beachtenswert und in der Tat vorzüglich geeignet, eine lymphatische Umwandlung des Knochenmarkes zu erklären.

Anderer Ansicht bin ich freilich in bezug auf die Myeloblasten. Wenn Knochenmark von perniziöser Anämie mit ganz überwiegend vorherrschenden Myeloblasten auf Schnittpräparaten untersucht wird, so ist von einer adventitiellen Lymphocytenentwicklung absolut keine Rede. Das Mark sieht auch in seinem lockeren Aufbau und seiner ganzen Struktur vollkommen aus wie gewöhnliches Knochenmark, aber an Stelle der granulierten Zellen sitzen ungranulierte. Die feinere Struktur scheint mir hier in überzeugender Weise dafür zu sprechen, daß die Myeloblasten keine Lymphocyten sind und einem ganz anderen Gewebe, eben dem myeloiden angehören, dessen histologischer Bau schon ein abweichender ist.

Man muß daher im Knochenmark meines Erachtens zwingend zwei genetisch völlig differente ungranulierte Zellen annehmen, die Myeloblasten als ungranulierte Zellen des myeloiden und die (vielleicht adventitiellen) Lymphocyten des lymphatischen Systemes, letztere wenigstens unter pathologischen Verhältnissen.

Da man bei schweren (perniziösen) Anämien oft im Knochenmark ganz dominierend Myeloblasten trifft, so könnte für denjenigen, der diese Zellen einfach den Lymphocyten gleichsetzt, die Versuchung entstehen, solche Anämien trotz des abweichenden Blutbefundes als lymphatische Leukämien zu erklären. In der Tat scheint mir das bei der aplastischen Leukämie von A. WOLFF (Berl. kl. W. 1905, Nr. 2) geschehen zu sein. In der ersten Beobachtung von WOLFF kann ich nur eine schwere Anämie erkennen. Auch der Sektionsbefund ergibt keine Beweise für Leukämie; denn Lymphome der Leber sind zu vieldeutig; die angeblichen Lymphocyten der Rippe sind gewiß Myeloblasten, und der Blutbefund ist kein leukämischer je gewesen. Freilich ist die Beobachtung zu ungenau mitgeteilt, als daß ein sicherer Entscheid möglich wäre.

Ganz dieselben Befunde habe ich wiederholt bei perniziöser Anämie erhoben, und bei diesen hat es sich absolut sicher nicht um aplastische Leukämien gehandelt, sondern um das häufige Myeloblastenzellmark der BIERMERschen Anämie, auf das ich schon 1900 aufmerksam gemacht habe.

Die gleiche Umwandlung des Knochenmarkes hat inzwischen RECKZEH experimentell bei Pyrodinanämie erzeugt.

[1] Konnte leider wegen fast vollendeter Drucklegung nur noch hier kurz berücksichtigt werden.

Es wird aber wohl niemandem einfallen, bei perniziöser Anämie und bei dieser experimentellen Anämie trotz der 92% Myeloblasten von Leukämie zu sprechen, wie man diese Annahme wohl in gewissen Fällen kaum umgehen könnte, wenn Myeloblasten einfach Lymphocyten wären.

Gegen die dualistische Auffassung werden gewöhnlich noch zwei Argumente vorgebracht, die ich in aller Kürze hier zurückweisen möchte, nämlich der Fall von totaler Osteosklerose von NOTHNAGEL und die nur vorübergehende Lymphocytenverminderung nach Eröffnung des Ductus thoracicus und dem Ausströmenlassen der Duktuslymphe.

Was zunächst die Osteosklerose betrifft, bei der kein Knochenmark mehr gefunden werden konnte, so ist in dem Fall von NOTHNAGEL eine eingehende histologische Untersuchung nicht vorgenommen worden, sonst hätte sie wohl ganz zweifellos das Wiederauftreten von myeloiden Gewebsformationen in Milz, Leber usw. zum Vorschein gebracht, wie ja seither diese Metaplasie in allen Fällen von Osteosklerose (siehe S. 134) histologisch überzeugend bewiesen worden ist. Die normale (?) Blutleukocytenzahl kann daher nicht im geringsten überraschen, und sollte endlich dieser so ungenügend studierte und heute prinzipiell in jeder Hinsicht erklärte Fall aus der Diskussion verschwinden.

Nach Eröffnung des Ductus thoracicus ist von einer großen Zahl von Untersuchern zuerst eine starke Lymphocytenabnahme des Blutes konstatiert worden, die indessen nach relativ kurzer Zeit normalen Verhältnissen Platz macht, selbst wenn die Lymphe dauernd zum Abschluß gebracht wird.

Hier ist zunächst schon die Annahme, daß der Abfluß der Duktuslymphe die anfängliche Reduktion bedinge, zum mindesten nicht bewiesen, denn jeder schwerere operative Eingriff, gleichgültig wo, hat die gleiche Lymphocytenabnahme zur Folge. Außerdem gibt es nach CRESCENTI (Lo Sperimentale 1904) überaus leicht Thrombosen im Gebiet des Ductus thoracicus, so daß die Lymphe staut und andere Abflußwege sucht.

Endlich mehrt sich immer mehr die Zahl derjenigen Autoren, die einen direkten Übertritt der Lymphocyten der Lymphdrüsen in die Gefäßbahn annehmen. SCHUMACHER (Arch. f. mikr. Anat. 1899, Bd. 54), der diese Verhältnisse am eingehendsten studiert hat, hält diesen direkten Übertritt mit Umgehung der Lymphgefäße für sehr beträchtlich, desgleichen CRESCENTI, weil niemals bei seinen Experimenten lymphatisches Gewebe kompensatorisch im Knochenmark auftrat.

Mithin darf auch diesen Experimenten, deren Gelingen sowieso schon recht unsicher erscheint, jedenfalls in der Frage des Dualismus keine Bedeutung beigelegt werden.

Abstammung der Blutzellen.

Nach Erledigung aller prinzipiellen Verhältnisse sind die Blutzellen genetisch in folgender Weise miteinander in Beziehung zu bringen, wobei für die Begründung auf die eingehenden Ausführungen der vorhergehenden Abschnitte verwiesen werden muß.

Die Mesenchymzellen, soweit sie zur Blutbildung tätig sind, differenzieren sich im Laufe von Generationen in vier Stämme: Erythroblasten, myeloide Zellen, lymphatische Zellen und adventitielle Klasmatocyten. Diese Trennung ist schon in früher Embryonalzeit vollzogen; sie ist, wie z. B. die Differenzierung des Endoderms, nicht mehr reversibel, weder in späterer Embryonalzeit, noch unter pathologischen Verhältnissen des postfötalen Lebens, so wenig wie jemals eine Leberzelle zu einer Darm- oder Pankreaszelle werden kann, obwohl ursprünglich alle von gleichen endodermalen Zellen aus ihre Entwicklung nehmen. Dagegen muß physiologisch und pathologisch den nicht weiter differenzierten Adventitiazellen die Möglichkeit späterer Differenzierung zugesprochen werden.

Dies ist keineswegs ganz ohne Analogie. So entstehen ja bereits auch schon in früher Embryonalzeit aus anderen Mesenchymzellen, den Bindegewebszellen, Knorpel- und Knochenzellen. Die gleiche, schon embryonal vorkommende Differenzierung, bleibt den Bindegewebszellen physiologisch und pathologisch erhalten, insofern, als diese auch in spätester Zeit wiederum Knorpel und Knochen bilden können.

Auch hier sind es nicht weiter spezialisierte Zellen, die eine sonst schon embryonal vorkommende Weiterentwicklung für alle Zeit bewahren.

Hierin liegt der springende Punkt.

Hohe Differenzierung schließt Übergänge zu anderen Zellen und Weiterentwicklung aus, nicht durchgeführte Differenzierung ermöglicht spätere Spezialisierung.

Es gibt daher tatsächlich Zellen, die quasi embryonal bleiben, insofern als sie postembryonal noch Differenzierungen durchmachen können, die schon embryonal auftreten. Solche Zellen sind die Bindegewebszellen und die Adventitiazellen.

So wenig aber schon embryonal definitiv differenzierte Zellen später wieder entdifferenziert werden können oder in andere hoch spezialisierte übergehen, so wenig können die einmal ausgebildeten Erythroblasten, myeloiden und lymphatischen Elemente nachträglich noch verändert werden.

Zur Erythropoëse:

Die ontogenetisch ältesten roten Blutzellen sind die Megaloblasten. Sie existieren lange bevor Leukocyten überhaupt vorkommen. Daher muß auch jede Beziehung zwischen roten und weißen Blutkörperchen bestritten werden. Aus Megaloblasten werden im Laufe von Generationen Normoblasten. Diese sind für den erwachsenen Menschen die dominierenden Stammzellen der Erythrocyten. Pathologisch kann die Zahl der Megaloblasten wieder zunehmen, wahrscheinlich dadurch, daß sie unter bestimmten Reizen sich rasch vermehren.

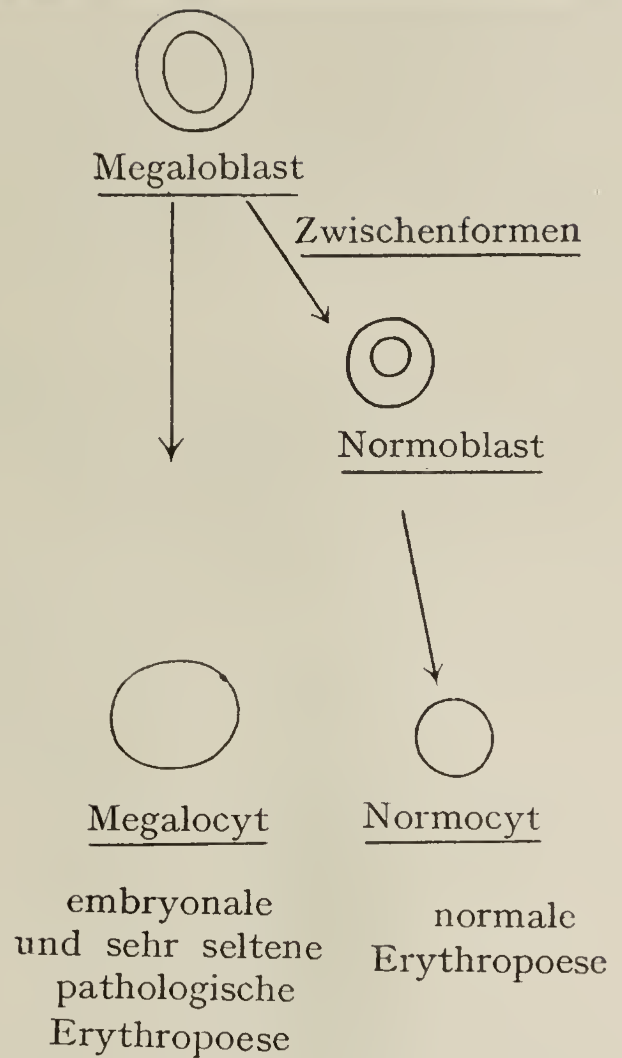


Fig. 11. **Erythropoëtisches System.**

Zum myeloiden System:

Übergänge zwischen myeloidem und lymphatischem System sind entschieden

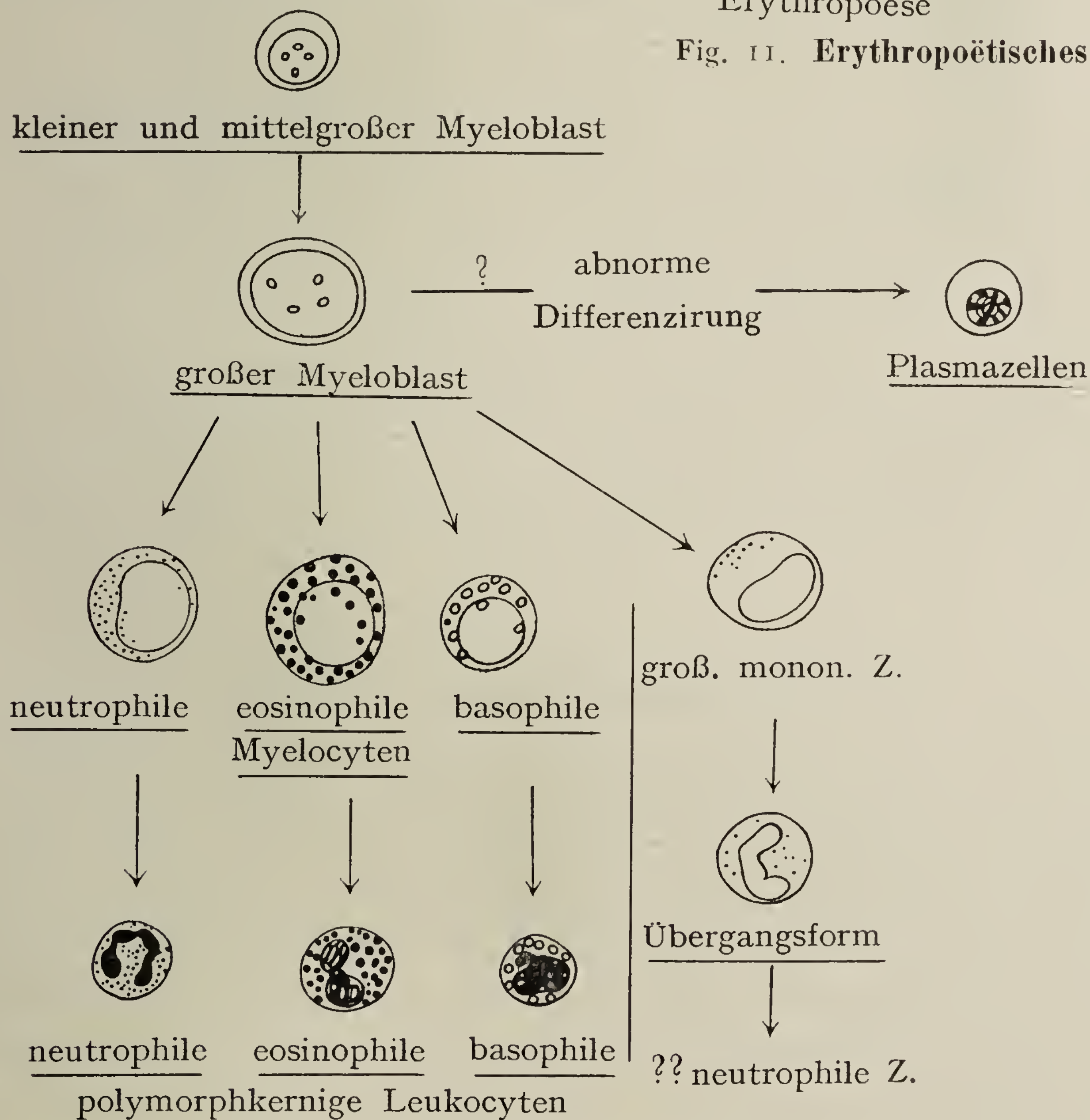


Fig. 12. **Myeloides System.**

abzulehnen (S. 184 ff.) aus embryologischen, histologischen, pathologischen, biologischen Gründen.

Die ontogenetisch älteste Form ist der kleine und mittelgroße Myeloblast, nicht der große. Dieser entwickelt sich erst aus dem kleinen und differenziert sich dann selbst in vier Reihen, von denen die neutrophile, eosinophile und basophile (Mastzellen) nie ineinander übergehen können. Sehr wenig geklärt ist die Auffassung über die vierte Reihe der „großen mononukleären Zellen" und Übergangsformen.

Pathologisch können wohl aus Myeloblasten Plasmazellen werden.

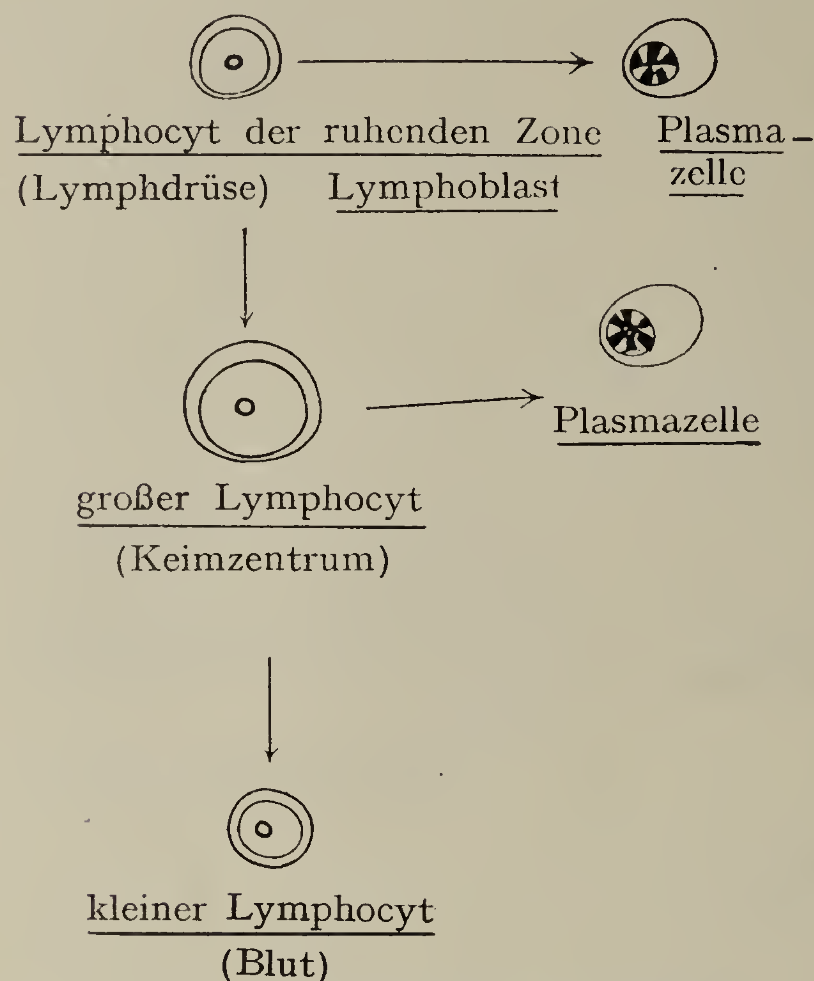


Fig. 13. **Lymphatisches System.**

Zum lymphatischen System:

Die ontogenetisch älteste Zelle ist der kleine, mittelgroße Lymphocyt des ruhenden Gewebes. Bei lebhafter Neubildung entstehen größere Lymphocyten (so in den Keimzentren), aus ihnen die kleinen Blutlymphocyten.

Wenigstens im Gewebe und in den lymphatischen Organen können aus den Zellen des lymphatischen Systems Plasmazellen hervorgehen.

Ob lymphatische Plasmazellen im Blute auch histioiden adventitiellen oder nur lymphadenoiden Ursprungs sind, kann man wohl vorläufig noch nicht sagen.

Stammbäume anderer Autoren.

Gegenüber den hochentwickelten Ahnentafeln der Blutzellen bei anderen Autoren sind die vorstehenden Reihen wenig kompliziert. Zur angeblichen Vereinfachung und gemeinsamer Ableitung aller Zellen von einer einzigen Stammform werden alle drei Reihen vereinigt, ein Vorgehen, das schon deshalb durchaus unberechtigt ist, weil in der ganzen Pathologie es niemals vorkommt, daß Zellen, die schon in frühester Embryonalzeit sich voneinander differenzieren, später beim Erwachsenen wieder ineinander übergehen könnten. Außerdem liefert die Pathologie keinerlei Beweise für eine derartige Ansicht.

Am nächsten kommt die vorliegende Darstellung derjenigen von Ehrlich. Sie unterscheidet sich außer der weniger scharfen Trennung zwischen Normoblasten und Megaloblasten besonders dadurch, daß eine Ableitung der Myelocyten aus den Ehrlich noch nicht bekannten Myeloblasten vorgenommen wird, eine genetische Beziehung, die heute als anerkannt bezeichnet werden darf.

Damit soll indessen keineswegs bestritten werden, daß wohl normalerweise die Hauptvermehrung der Markzellen durch Myelocytenmitosen erfolgt, und daß nur bei stärkeren Anforderungen auf die ungranulierten Formen zurückgegriffen wird.

Weniger bestimmt als Ehrlich möchte ich mich über die großen „Mononukleären" und Übergangsformen aussprechen, die ich zwar gleichfalls dem myeloiden System zurechne, über deren Auffassung ich aber keine alle Verhältnisse befriedigende Anschauung vorbringen kann.

Von der Auffassung Türks weicht die meinige im wesentlichen nur darin ab, als ich die Ableitung der Lymphoblasten (Türk: Lymphoidzellen) und Myeloblasten (Türk: lymphoide Markzellen[1]) aus einer gemeinsamen lymphoiden Stammzelle in so weite embryonale Ferne verlege, daß eine Konfluenz beider Systeme auch pathologisch nicht mehr vorkommt. Türk nimmt dieses letztere freilich auch nur für hochgradige Entdifferenzierung (akute Leukämien) an.

Prinzipieller werden die Unterschiede gegenüber den Ansichten von Pappenheim, Grawitz und Wolff, die selbst beim erwachsenen Menschen die Entwicklung aller drei Systeme aus einer einzigen Stammform annehmen. Ich habe bereits betont, daß dafür irgend welche Beweise nicht geliefert werden können, und habe mich bemüht, das gegensätzliche Verhalten der drei Systeme auch unter schweren pathologischen Momenten möglichst scharf zu beleuchten. Außerdem ist es so unwahrscheinlich als möglich, daß eine Stammzelle erhalten bleibt, die in allerfrühester Embryonalzeit schon nach verschiedenen Richtungen sich differenziert hat (wegen der Adventitiazelle siehe S. 198, 203, 204).

Wolff bezeichnet diese Stammzelle als indifferente Lymphoidzelle und bestreitet wenigstens, daß die eigentlichen Lymphocyten sich weiterentwickeln.

Pappenheim behält für die (theoretische) Stammform den Namen Lymphocyt bei und macht den großen Lymphocyten zur Ausgangsquelle aller weißen und roten Zellen. Diese allzu weite Fassung des Begriffes Lymphocyt ist durchaus unannehmbar und überaus verwirrend. Es geht doch nicht an, für die jeder weiteren Differenzierung unfähigen

[1] Dieser Name ist nicht empfehlenswert. Wie soll man denn z. B. die ungranulierten Zellen des myeloiden Systems in der Milz und Leber bezeichnen? Markzellen kann man ja unmöglich sagen.

Blutlymphocyten und für Gewebszellen, die sich zu granulierten oder hämoglobinhaltigen Gebilden verwandeln können, denselben Namen zu gebrauchen. Verschiedene Begriffe erheischen auch verschiedene Benennung!

Auf zahlreiche andere Einzelheiten, die PAPPENHEIMS System so kompliziert machen, kann hier unmöglich eingegangen werden.

GRAWITZ akzeptiert fast durchwegs die PAPPENHEIMschen Ableitungen und damit auch die Möglichkeit der vielen Übergänge (postembryonal); nur hat in seinem System die Mastzelle keinen Platz neben neutrophilen und eosinophilen Zellen. Man muß aber die Mastzellen durchaus als eine ganz besondere Leukocytenart mit scharf charakterisierten Eigenschaften betrachten, völlig gleichwertig den neutrophilen und eosinophilen Zellen.

GRAWITZ setzt als primitivste Stammform eine große Zelle mit homogenem Protoplasma an die Spitze des Stammbaumes. Dies widerspricht der Erfahrung, daß junge und ontogenetisch tiefstehende Formen stets ein basophiles Protoplasma erkennen lassen. Durch die Verkennung dieser Tatsache kommen die neutrophilen Leukocyten in einen prinzipiellen Gegensatz zu allen anderen Blutzellen, was doch absolut unberechtigt ist. Die GRAWITZschen Knochenmarkszellen mit homogenem Protoplasma sind vielmehr ältere Myeloblasten, die der Basophilie des Protoplasmareticulums bereits verlustig gegangen sind. Jedenfalls ist die Ableitung der Blutzellen nach GRAWITZ aus den verschiedensten Gründen abzulehnen.

PAPPENHEIM, GRAWITZ und auch TÜRK betrachten große Zellen als Stammformen. Wenn ich auch gern zugebe, daß der große Myeloblast und Lymphoblast für gewöhnlich die wichtigere Rolle bei der Proliferation spielen, so kann es doch gar keinem Zweifel unterliegen, daß die embryonalen Zellen höchstens mittelgroße Formen sind, aus denen die größeren sich entwickeln. Freilich darf man bei solchen Untersuchungen fötaler Objekte nicht nur Ausstrichpräparate herstellen, bei denen die leicht lädierbaren fötalen Zellen rasch gequetscht und daher artefiziell groß werden, sondern man muß im Gewebssaft oder in Flüssigkeiten untersuchen.

Auch pathologische Verhältnisse können das Mark manchmal wieder vollständig in ein kleinzelliges Myeloblastenmark verwandeln, wobei anzunehmen ist, daß die am niedrigsten stehenden Gebilde fast allein noch sich vermehren.

Für das lymphatische Gewebe hebt ASKANAZY hervor, wie die großen Lymphocyten die „Tochterzellen" sind und ihre Ahnen die kleinen Zellen der ruhenden Lymphdrüse. Embryonal entbehren ja direkt die Lymphfollikel der großen Lymphocyten.

HELLY verficht in neuester Zeit die Auffassung, daß im Knochenmark ungranulierte Markzellen (Myeloblasten) nicht existieren, eventuell

vorhandene körnchenfreie Zellen seien adventitielle Lymphocyten. Daher bestreitet er eine postfötale Bildung von Myelocyten aus ungranulierten Vorstufen, was bisher von keinem Autor in Frage gestellt worden war. So sehr HELLY im allgemeinen mit vollem Recht nachdrücklich darauf hinweist, daß embryonale Zellen mit embryonaler Differenzierungsmöglichkeit beim Erwachsenen nicht mehr vorkommen, und so berechtigt seine Opposition gegen die Annahme von Übergängen zwischen lymphatischem, myeloidem und erythropoëtischem System auch ist, so kann man doch an der Existenz von ungranulierten myeloiden Zellen (Myeloblasten) nicht zweifeln (S. 116, 143 usw.), so wenig wie daran, daß aus ihnen granulierte Formen sich entwickeln. Diese Myeloblasten brauchen keineswegs embryonale Zellen zu sein, so wenig als die Lymphocyten der ruhenden Follikelzone der Lymphdrüsen; sie sind Nachkommen einer embryonalen Generation, die wir freilich morphologisch nicht unterscheiden können, die aber doch wohl biologisch verschieden ist. Kennen denn nicht auch die Naturwissenschaften biologische Arten ohne morphologische Unterschiede? Daß aber im Knochenmark zweifellos ungranulierte Zellen, verschieden von Lymphocyten und sonst, von der Granulation abgesehen, identisch mit Myelocyten normalerweise vorhanden und durchaus nicht spärlich sind, ist eine so leicht nachweisbare Tatsache, daß sie einer weiteren Diskussion nicht bedarf.

Während dem erythroblastischen, myeloiden und lymphatischen Gewebe in Knochenmark, Milz und Lymphdrüsen als definitive Bildungen jede Umwandlungsfähigkeit abgesprochen werden muß, kann wohl den adventitiellen Zellen eine solche nicht bestritten werden. Über jeden Zweifel gesichert halte ich eine myeloide Metaplasie dieser Zellen und für wahrscheinlich die Entwicklung lymphocytenähnlicher Formationen aus ihnen. Die Adventitiazellen scheinen tatsächlich nicht weiter differenziert, so daß ihnen (wie zur Embryonalzeit) die Möglichkeit gegeben ist, myeloides oder lymphatisches Gewebe zu bilden. Sie können sich auf ganz bestimmte Reize hin in der einen oder der anderen Richtung differenzieren. So bilden sie schon physiologisch noch postembryonal Knochenmark, wenn z. B. der Kehlkopfknorpel ossifiziert. Auch junge neugebildete Kapillaranlagen entwickeln bei diesem Anlaß wieder Erythroblasten und Endothelien. In diesem Punkte der Adventitiazellen weiche ich von HELLY ab. Aber hier liegen wenigstens Zellkomplexe vor, die nie vorher schon hochentwickeltes differenziertes Gewebe erzeugt haben, wie solches in Knochenmark, Milz und Lymphdrüsen entschieden vorliegt.

Prinzipien der Blutzellenbildung.

In frühester Embryonalzeit differenzieren sich aus Mesenchymzellen Erythroblasten, dann myeloide und lymphatische Zellen und Adventitiazellen (Klasmatocyten).

Die drei ersten Zellkomplexe erreichen eine so hohe Differenzierung und Spezifität, daß schon embryonal, geschweige denn postembryonal, die einmal differenzierten Gewebszellen nicht mehr ineinander übergehen können. Daher gibt es keine Übergänge zwischen Erythroblasten, myeloiden und lymphatischen Zellelementen.

Nicht weiter differenziert bleiben die Adventitiazellen. Ihnen ist die Möglichkeit erhalten, unter bestimmten Ursachen entweder myeloide oder lymphatische Zellen physiologisch und besonders pathologisch entstehen zu lassen.

Bei der adventitiellen Leukopoëse bleibt aber ein Unterschied zwischen lymphatischen und myeloiden Formationen bestehen. Myeloide adventitielle Zelllager treten bald generalisiert auf in den verschiedensten Organen, während lymphatische adventitielle Bildung an der Stelle der Einwirkung lokalisiert ist (chronische Entzündung). Offenbar hyperplasiert der weitverbreitete lymphatische Apparat bei größerer Inanspruchnahme leichter, so daß die Heranziehung von Reserven nicht so schnell nötig wird.

Nomenklatur.

Bei der überaus großen Verwirrung in der Namengebung auf dem Gebiet der hämatologischen Forschung dürfte die folgende Übersicht mit Erklärungen willkommen sein.

Acidophile Zellen = α-Granulation = Eosinophile siehe S. 110.

Arnethsche Zellen = zum Teil wenig gelappte, relativ junge polymorphkernige Neutrophile, zum Teil pathologische Zellen mit Kernquellung. S. 120.

Basophile Zellen. Zwei verschiedene morphologische Zustände werden zu der Namengebung benützt, wodurch vielfach Verwirrung entsteht:

1. Zellen mit basophilem Protoplasmanetzwerk = β-Granulation von Ehrlich (ist aber keine echte Granulation!), so in Lymphocyten, Myeloblasten, Mononukleären usw. S. 121.

2. Zellen mit basophilen Granulationen:
   a) metachromatische Granula = Mastzellen = γ-Granulation. S. 112.
   b) nicht metachromatisch:
      I. entweder echte, dauernd basophile Körnelung bei Tieren, δ-Granulation,
      II. nur in der Jugend basophile Quote der Granulation, oft neben eosinophilen oder neutrophilen. S. 113, 122.

Eosinophile = acidophile Zellen = α-Granulation. S. 110.

Hämatoblast, theoretische Stammzellen von Blutkörperchen.
HAYEMscher Hämatoblast = Blutplättchen. S. 208.
FOÀscher Hämatoblast = Megakaryocyten. S. 144.

Hämatogonie, theoretische Stammzelle von roten und weißen Blutkörperchen. Nach PAPPENHEIM wäre dies der große Lymphocyt. S. 201.

Histioide Leukocyten. S. 178.

Klasmatocyt = Adventitiazelle. S. 188, 198, 203, 204.
1. MARCHANDscher Klasmatocyt, ohne metachromatische Granula, nur basophiles Reticulum.
2. RANVIERscher Klasmatocyt, mit metachromatischer echter Granulation = Mastzelle.

Lymphoblast, theoretische Stammzelle des lymphatischen Systems. Dies ist nach PAPPENHEIM der große Lymphocyt, nach anderen (ASKANAZY, NAEGELI, HELLY, DOMINICI usw.) eine kleine Form. S. 199, 200.

Lymphocyt, Zelle des lymphatischen Systems.
Cytogenetischer Begriff, nicht allein rein morphologischer Begriff, wie PAPPENHEIM den Namen gebraucht, darüber S. 101.
Kleiner Lymphocyt. S. 101.
Großer Lymphocyt. S. 115.
„Pathologische Lymphocyten" (Auffassung von STERNBERG und HELLY). S. 116.

Lymphogonie (BENDA), theoretische Stammzelle der Lymphocyten, daher synonym mit Lymphoblast. S. 200.

Lymphoidzelle:
1. Lymphocytenähnliche Zellen, über deren Abstammung aus lymphatischem oder myeloidem System man sich nicht aussprechen will. (Morphologischer Begriff!) Nur in diesem Sinne sollte der Name noch gebraucht werden.
2. Werden oft lymphocytenähnliche, unter pathologischen Verhältnissen (akute Leukämie, Sarkomatosen) auftretende Zellen

so bezeichnet, die von manchen Autoren als wenig differenzierte, quasi embryonale Vorstufen, von anderen als rein pathologische Produkte angesehen werden. S. 116.

3. „Indifferente Lymphoidzelle" (MICHAELIS und WOLFF), theoretischer Begriff = Stammzellen, Vorstufen des lymphatischen und myeloiden Systems.

Makrolymphocyt (PAPPENHEIM), Zelle vom Charakter der großen Lymphocyten, können aber auch klein sein.

Markzellen = (weiße) Knochenmarkzellen:

1. Granulierte = Myelocyten (EHRLICH). S. 113.
2. Ungranulierte = Myeloblasten (NAEGELI), sofern sie dem myeloiden System angehören. S. 116, 143, 189, 190, 203. CORNILsche, H. F. MÜLLERsche, ROBINsche Markzellen sind Myelocyten + (!) Myeloblasten, keineswegs nur Myeloblasten, weil all diesen Autoren der Nachweis der Granula nicht gelungen ist und erst dieser Nachweis die Trennung gestattet. TROJEsche Markzellen sind große (pathologische) Lymphocyten einer lymphatischen Leukämie.
3. Hyaline Markzellen (GRAWITZ), angeblich die Stammformen aller roten und weißen Blutkörperchen.
   Sie haben im Gegensatz zu den Myeloblasten kein basophiles Protoplasmareticulum, müssen daher bereits ältere Myeloblasten sein. S. 202.

Mastzellen = γ-granulierte Leukocyten. S. 112.

Megakaryocyt = Parenchymriesenzelle des Knochenmarkes. S. 144. = FOÀscher Hämatoblast.

Metamyelocyt (PAPPENHEIM), Myelocyten mit beginnender Kernpolymorphie, Übergänge zu polymorphkernigen Leukocyten.

Myeloblast (NAEGELI), ungranulierte Zelle des myeloiden Systems in allen myeloiden Formationen. S. 116, 143, 189, 190, 203.
Synonyma:

1. Lymphoide Knochenmarkzelle (TÜRK 1904).
2. Lymphoidzelle (TÜRK 1905), begrifflich aber dann doch nicht identisch mit Myeloblast (NAEGELI).
3. Myeloblast (PAPPENHEIM). P. bezeichnet neuerdings nur solche, nach seiner Ansicht aus Lymphocyten hervorgegangene Zellen als Myeloblasten, die zwar ungranuliert sind, aber schon Myelocytenkerne haben.
4. Basophiler Myelocyt (DOMINICI).
5. Knochenmarkslymphocyten (unitaristische Auffassung) aber (PAPPENHEIM) wenigstens funktionell verschieden. S. 189.

Myelocyt (Ehrlich).

1. α-, γ-, δ-, ε-granulierte Markzellen, beziehungsweise Zellen des myeloiden Systems. S. 113.
2. Basophiler Myelocyt (Dominici) = Myeloblast (Protopl. basophil).
3. Basophiler Myelocyt (Grawitz) = basophil granulierter Myelocyt.

Myelogonie (Benda), theoretische Stammzelle des myeloiden Systems.

Neutrophile Zelle = ε-Granulation. S. 107.

Mononukleäre große Zellen (Ehrlich). S. 105.

Plasmazelle, histiogene (und?) (oder?) hämatogene Zelle. S. 119, 182.
Waldeyersche Plasmazelle = Mastzelle.
Vom Typ Marschalko = mit Radkern.
Vom Typ Krompecher = mit stark vakuolisiertem Protoplasma.
Vom Typ Unna = ohne Radkern, angeblich aus Bindegewebszellen.
Plasmatochterzelle = kleine Form, nach manchen = Lymphocyt.

Polyblast (Maximow), Sammelname für die hämatogenen und adventitiellen Lymphocyten bei der chronischen Entzündung des Bindegewebes. S. 178ff.

Polynukleäre Zelle, schlechter, unrichtiger Name statt des hier konsequent gebrauchten polymorphkernige Zellen.

Promyelocyten (Pappenheim), Zwischenformen zwischen Myeloblasten und Myelocyten.

Reizungsformen (Türk) = Plasmazellen.

Riedersche Zellen, angeblich polymorphkernige, alte Lymphocyten einer atypischen, akuten Leukämie, sicher pathologische Formen!

Trojesche Markzellen = große (pathologische) Lymphocyten einer Leukämie, keine myeloide Zellen.

Übergangsformen (Ehrlich). S. 106.
Spillings Übergangsform (reniformer Kern, spärliche Granulation, im noch deutlich basophil retikulären Protoplasma, siehe Folia haemat., Bd. II, S. 767). Meines Erachtens nur große Mononukleäre.

Unreife Zellen (Grawitz) = offenbar große (pathologische) Lymphocyten einer Leukämie, keine myeloide Zellen. S. 189.

Wanderzelle primäre (Saxer) theoretischer Begriff. S. 130.

Lehrbücher und Atlanten der Hämatologie.

Banti, Trattato di Anatomia patologica. Milano 1906. — Bésançon et Labbé, Traité d'hématologie. Paris 1904. — Cabot, Clinical Examination of the blood. III. Aufl. Longmans, Green and Co. — Coles, The Blood. III. Aufl. London 1905.

— Da Costa, Clinical Hematology. 2. Aufl. Philadelphia 1906. — Ehrlich, Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. 1891. Berlin. — Ehrlich u. Lazarus, Die Anämie. Wien 1898. I. Abteilung. Nothnagelsche Sammlung. — Ewing, Clinical pathology of the blood. II. Aufl. Philadelphia 1903. — Folia haematologica. Redigiert von Pappenheim. Jahrgang 1904. 1905. 1906. Internationales Zentralorgan für Blut- u. Serumforschung. Eine unerschöpfliche Fundgrube und ausgezeichnete Übersicht aller neueren Literatur. — Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. III. Auflage 1906. Leipzig. — Hamburger, Osmotischer Druck u. Ionenlehre. Wiesbaden 1902. — Hayem, Du Sang et des ses altérations anatomiques. Paris 1889; Leçons sur les maladies du sang. Paris 1900. — Helly, Die hämopoëtischen Organe usw. Wien 1906. Nothnagelsche Sammlung. — Labadie-Lagrave, Traité des maladies du sang. Paris 1893. — Limbeck, Grundriß einer klinischen Pathologie des Blutes. II. Aufl. Jena 1896. — Löwit, Studien zur Physiologie u. Pathologie des Blutes. Jena 1892. — Pappenheim, Atlas der menschlichen Blutzellen. Jena 1905. — Rieder, Atlas der klinischen Mikroskopie des Blutes. Leipzig 1903. II. Auflage. — Sabrazès, Hématologie clinique. Paris 1900. — Schleip, Atlas der Blutkrankheiten. 1907. Urban u. Schwarzenberg. — Sternberg, Pathologie der Primärerkrankungen des lymphatischen u. hämopoëtischen Apparates usw. Wiesbaden 1905. — Türk, Vorlesungen über klinische Hämatologie. Wien 1904.

Die Blutplättchen.

Als Blutplättchen bezeichnet man jene in jedem Blute vorhandenen graulich weißen 2—3,6 μ in der Regel messenden Körperchen, die im ungefärbten Präparate rasch sich zu kleinen Haufen anordnen, dann konglutinieren und zu einer amorphen graulichen Masse verschmelzen, an die sich dann die ersten Fibrinfäden der Gerinnung anlegen.

Die Struktur der Blutplättchen ist nicht so ganz einfach. Ohne Schwierigkeit unterscheidet man eine periphere hyaline, durchsichtige Zone und eine mattweiße körnige, zentrale Schicht. Diese letztere wird vielfach als Kern angesprochen, da sie mit stark basischen Farbstoffen sich färbt, so mit Methylenblau, Pyronin, Methylenazur usw. — Es ist aber ausdrücklich festzuhalten, daß ein wirklicher Kern nicht vorhanden ist; denn eine eigentliche Kernstruktur ist mit keiner Färbung nachzuweisen, auch fanden Grawitz und Grünberg im ultravioletten Lichte keine zellige Struktur. Vielmehr handelt es sich um chromatophile Substanz, wie z. B. die Färbungen mit Methylviolett oder die Vitalfärbungen mit Brillantkresylblau (Pappenheim, später Puchberger), nach Romanowsky, Giemsa, Leishman usw. ergeben. Bei den letzteren entdeckt man ein zentrales, granuliertes Chromatinkorn und eine periphere bläuliche Zone, der oft feine Ausläufer anhaften.

Zur Darstellung sind daher die Färbungen nach dem Romanowsky-Prinizp heute in erster Linie zu empfehlen, vor allem die Giemsa- oder Leishman-Färbung.

Erklärungen zu den Tafeln.

Alle Abbildungen sind bei gleicher Vergrößerung, Zeiss Öl-Immersion $\frac{1}{12}$, Oc. 2, Tubuslänge 160 mm, Vergrößerung 1 : 850 hergestellt.

Es sind daher alle Zellen in ihren Größenverhältnissen miteinander vergleichbar. Allerdings können im gleichen Präparate durch Quetschung die Dimensionen verändert werden, doch ist möglichst darauf gesehen, daß nur nicht gequetschte Stellen gezeichnet wurden.

Tafel 1.

Fig. 1. Die roten Blutkörperchen bei Triacidfärbung (Komb. Bild).

Fall von Anaemia pseudoperniciosa infantum, 2 jähriges Kind. Reaktion des Knochenmarkes unter Arsen, daher außerordentlich viele kernhaltige rote Blutkörperchen. Dauerheilung.

Polychromatische Zellen 1, 3, 5, 9, 10.

Die übrigen orthochromatisch, nur Zelle 2 noch mit schwacher polychromatischer Quote.

1. Polychromatischer Megaloblast mit großem Kern.
2. Nahezu orthochromatischer Megaloblast mit stark geschrumpftem Kern.
3. Polychromatischer Normoblast.
4. Orthochromatische Normoblasten, beim unteren noch Andeutung von Kerngerüst, beim oberen völlige Kernpyknose.
5. Polychromatischer Megalocyt.
6. Orthochromatischer Megalocyt.
7. Etwas große hämoglobinreiche Normocyten.
8. Normocyten.
9. Polychromatischer Normocyt.
10. Polychromatische kleine Erythrocyten.
11. Orthochromatische kleine Erythrocyten.
12. Poikilocyt.

Fig. 2. Die roten Blutkörperchen bei Methylenblaufärbung (Komb. Bild).

Die Zellen stammen zum Teil von einer akuten myeloiden Leukämie, zum Teil von einer perniziösen Anämie, die ebenfalls unter Arsenik eine große Zahl kernhaltiger Erythrocyten gezeigt hat (Blutkrise!) und darauf in Remission (110% Hämoglobin) überging.

1, 1, 5, 13, 13, 17, 17, 18, Polychromatische Zellen.

1. Megaloblasten, polychromatisch, die obere Zelle mit deutlichem hellen perinukleären Hof: Schrumpfung.
4. Orthochromatischer Normoblast.
5. Polychromatischer } Megalocyt.
6. Orthochromatischer } Megalocyt.
7. Etwas große Normocyten.
8. Normocyten.
11. Kleine Erythrocyten.
12. Mikro-Poikilocyten. [Stärkere Poikilocytose ist wohl stets ein Artefakt.]
13. Etwas große Erythroblasten, vom Charakter der Normoblasten, mit deutlicher Kernstruktur, beide polychromatisch.
14. Etwas großer Erythroblast, mit kleinem Kern, der noch deutliche Kernstruktur zeigt, aber zu Pyknose neigt. Protoplasma orthochromatisch und fein basophil granuliert.
15. Freier Kern, stark pyknotisch.
16. Freier Kern, stark pyknotisch, aber auch noch Andeutung von Struktur. Der Kern ist von einer kleinen Protoplasmahülle umgeben, die sehr deutliche basophile Granulation zeigt!
    Einmal sah ich noch eine 2—3 fache Körnchenschicht um den freien Kern.
17. Polychromatische basophil granulierte große Erythrocyten.
18. Kleiner Erythrocyt, polychromatisch und basophil granuliert.



Fig. 1.

Normoblasten. Megaloblasten. Megalocyten. Orthochromasie. Polychromasie. (Triacidfärbung.)

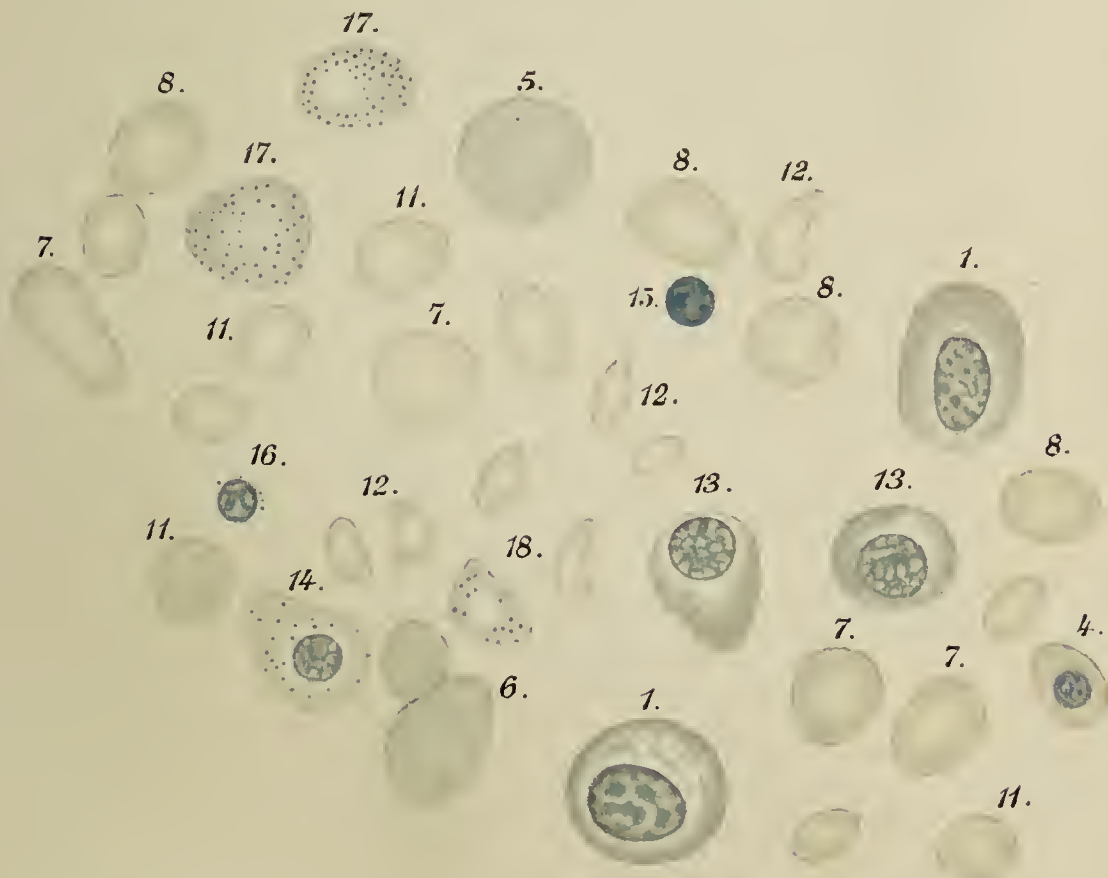


Fig. 2.

Normoblasten. Megaloblasten. Polychromasie. Freie Kerne. Basophile Granulation. (Methylenblaufärbung.)

Zeiss. Oel-Imm. $^1/_{12}$. Oc. 2. Vergr. 850 : 1. 0 0,5 1 = $^1/_{100}$ *mm.*

Lith. Anst. Julius Klinkhardt, Leipzig

Verlag von **Veit & Comp.** in Leipzig

Tafel 2.

Fig. 3. **Kernzerfall bei Erythroblasten.** Methylenblaufärbung.

Fall von akuter myeloider Leukämie mit enormer Zahl von kernhaltigen Blutkörperchen.

Es sind alle etwas große Erythroblastenformen, doch ist der gleiche Prozeß an normal großen, ja selbst an sehr kleinen Zellen ebenso deutlich.

Der oberste Erythroblast hat sehr dunkel tingierte Kernteile, bei den unteren ist die Färbung bereits viel blasser (Karyorhexis und Karyolysis!). Zwei Erythroblasten zeigen nebenbei basophile Granulation des Protoplasmas; alle sind polychromatisch, der oberste und der linke stark, die beiden anderen nur sehr gering.

Fig. 4. **Kernzerfall und basophile Granulation im Knochenmark.** Methylenblaufärbung.

Fall von aplastischer Botriocephalusanämie (Kranz, I.-D. Zürich 1906). Kernzerfall in Megaloblasten und Normoblasten. Die basophile Granulation ist manchmal gröber, manchmal sehr fein, in der obersten Zelle findet man beide Zustände nebeneinander. Im Blute dieses Falles nie basophil granulierte Erythrocyten.

Fig. 5. **Ungefärbtes Blutpräparat.**

Die roten Blutkörperchen liegen zum Teil isoliert, zum Teil in Geldrollen. Eine Zelle links unten zeigt bereits Stechapfelform. Der Hämoglobingehalt der Erythrocyten ist gut.

Es sind feine Fibrinnetze entstanden. Das oberste Netz zeigt feine Körnchen; zum Teil handelt es sich um körniges Fibrin, zum Teil um Blutstäubchen, die unter tanzenden Bewegungen beständig ihre Lage verändern.

Die Blutplättchen sind bereits vollständig untergegangen. Man erkennt drei Leukocyten, oben einen Lymphocyten, links eine grob granulierte eosinophile Zelle, deren Körner wie Fett glänzen, unten einen polymorphkernigen neutrophilen Leukocyten, dessen Körnelung überaus fein beschaffen ist und sich mit größter Leichtigkeit von der groben eosinophilen unterscheiden läßt.

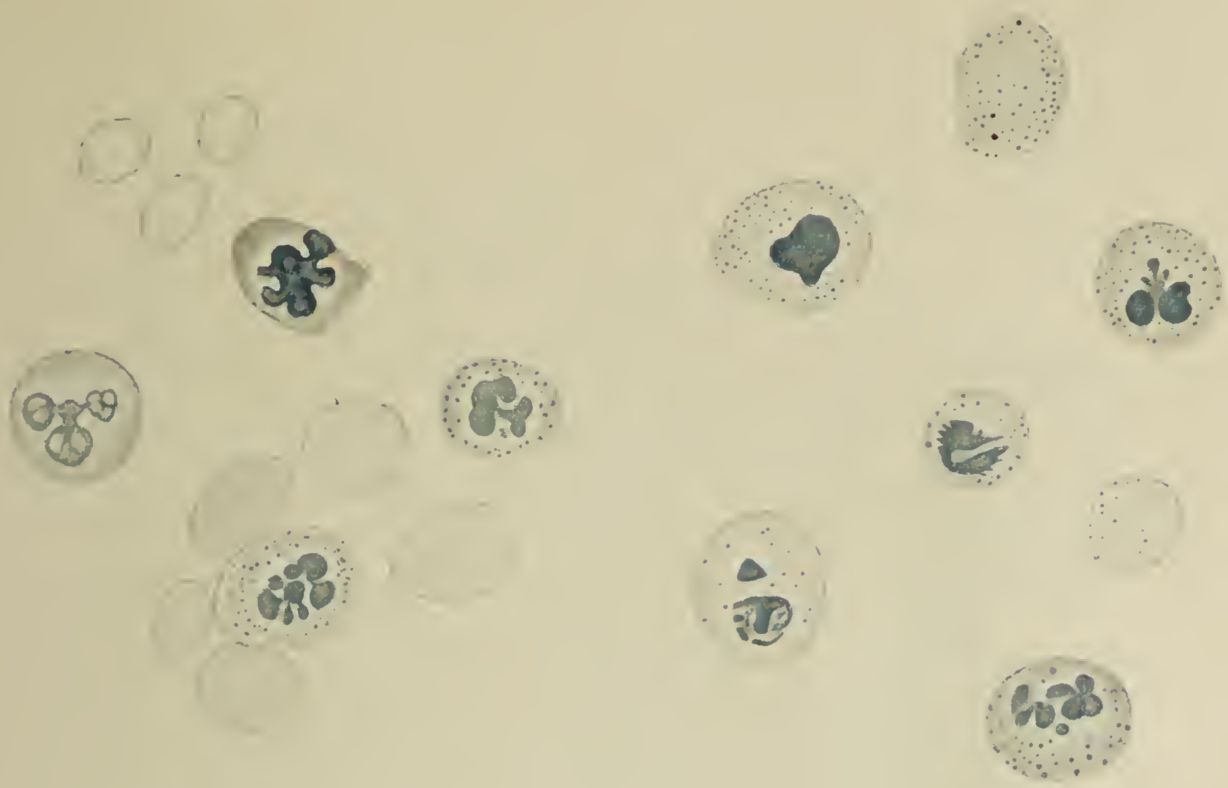


Fig. 3.
Kernzerfall bei roten Blutkörperchen des Blutes. Fall von Leukaemie. (Methylenblaufärbung.)

Fig. 4.
Kernzerfall u. basophile Granulation von Erythrocyten im Knochenmark. (Methylenblaufärbung.)

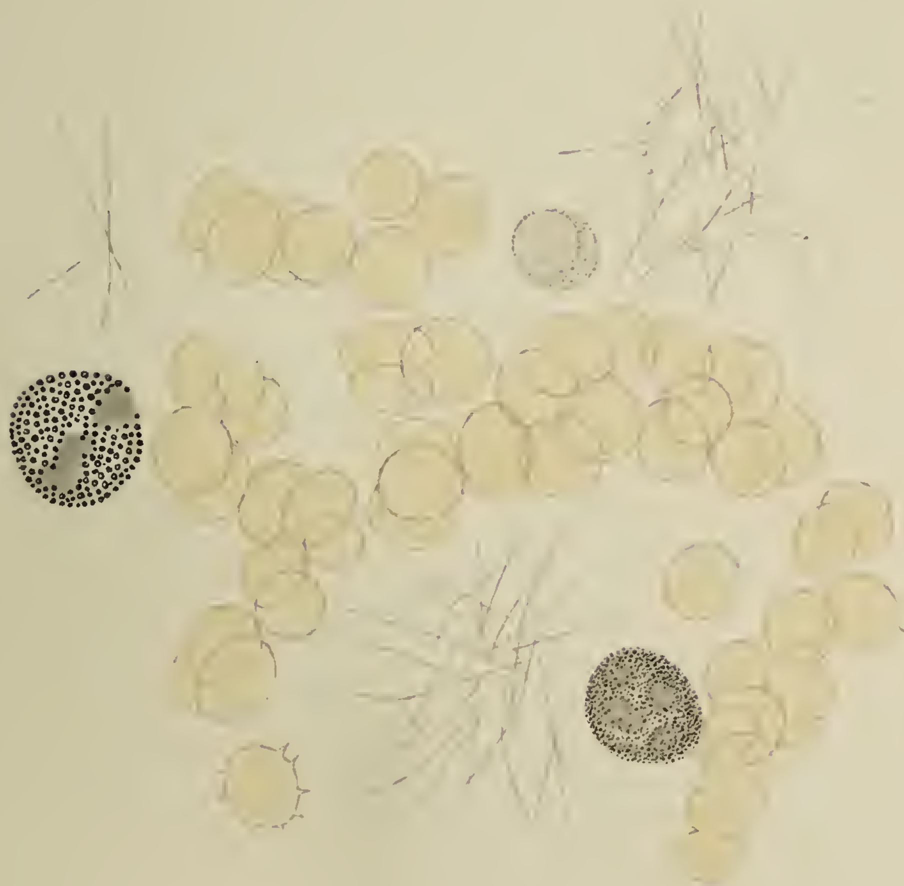


Fig. 5.
Ungefärbtes Blutpräparat. Rote Blutkörperchen. Leukocyten. Fibrinnetz.

Verlag von **Veit & Comp.** in Leipzig

Tafel 3.

Die Leukocyten bei verschiedenen Färbungen.

1. Triacidfärbung:

Kleiner und größerer Lymphocyt, letzterer mit reichlicherem Protoplasma.

Große mononukleäre Zelle mit deutlicher neutrophiler Körnelung.

Übergangsform, ebenfalls feine spärliche neutrophile Granulation.

Polymorphkernige neutrophile Leukocyten.

Eosinophile Zelle.

Mastzellen, die erste mit ungefärbter, durch ein aufdringliches Weiß sich verratender negativer Granulation, die zweite mit wasserbeständiger gefärbter Granulation (Fall von Leukämie mit starker Mastzellenvermehrung).

Einige Zellkerne (größerer Lymphocyt, neutrophile und eosinophile Zellen) zeigen Farbstoffniederschläge! (Sehr häufig bei Verwendung von etwas älterem Triacid.)

2. Jennerfärbung:

Kleiner und größerer Lymphocyt mit basophilem Protoplasmaretikulum.

Große mononukleäre Zelle, basophiles Protoplasmanetzwerk.

Übergangsformen mit basophilem Protoplasmaretikulum, das aber bei der zweiten Zelle bereits schwächer vorhanden ist. Hier erscheint der Zelleib schon ziemlich stark oxyphil, besonders in der Nähe des Kernes und hauptsächlich in der Nähe der Einkerbung des Kernes.

Neutrophile polymorphkernige Zelle.

Der Kern ist viel dunkler blau gefärbt als an der folgenden

Eosinophilen Zelle.

Mastzelle, mit violetter (metachromatischer) Granulation. Die Zelle ist klein, der polymorphe Kern so verknäuelt, daß er fast rundkernig erscheint.

3. Giemsafärbung:

Lymphocyten. Die größeren (älteren) Exemplare zeigen leuchtend rote azurophile Körnelung.

Große mononukleäre Zelle. Die vorliegende Zelle besitzt eine spärliche azurophile Granulation.

Übergangsform. Kernstab sehr polymorph, aber die Kernteile sind noch sehr breit. Man sieht auf der oberen Seite besonders deutlich die äußerst feine neutrophile Körnelung.

Neutrophile polymorphkernige Zelle.

Die Körnelung ist bei Giemsafärbung nie ganz so fein wie im Triacidpräparat.

Eosinophile Zelle. Körnelung bräunlich.

Mastzelle. Sehr polymorphe Kernstruktur. Granulation negativ.

4. Methylenblaufärbung:

Lymphocyten. Der erste ist bei gewöhnlicher Hitzefixation gefärbt, der Kern ist dunkler als das Protoplasma und zeigt keine Kernkörperchen.

Die drei folgenden Lymphocyten sind nach starker Hitzefixation gefärbt. Das Protoplasma zeigt jetzt immer noch ein stark basophiles Netzwerk (keine Granulation!), während der Kern seine Basophile fast vollständig eingebüßt hat, dafür aber aufs schönste 1—2 Kernkörperchen mit überaus deutlicher Nukleoluswand zum Vorschein kommen läßt. Die zwei letzten Zellen sind große Lymphocyten des Blutes von einem mediastinalen Lymphosarkom.

Große mononukleäre Zelle } basophiles Protoplasmanetzwerk.
Übergangsform }

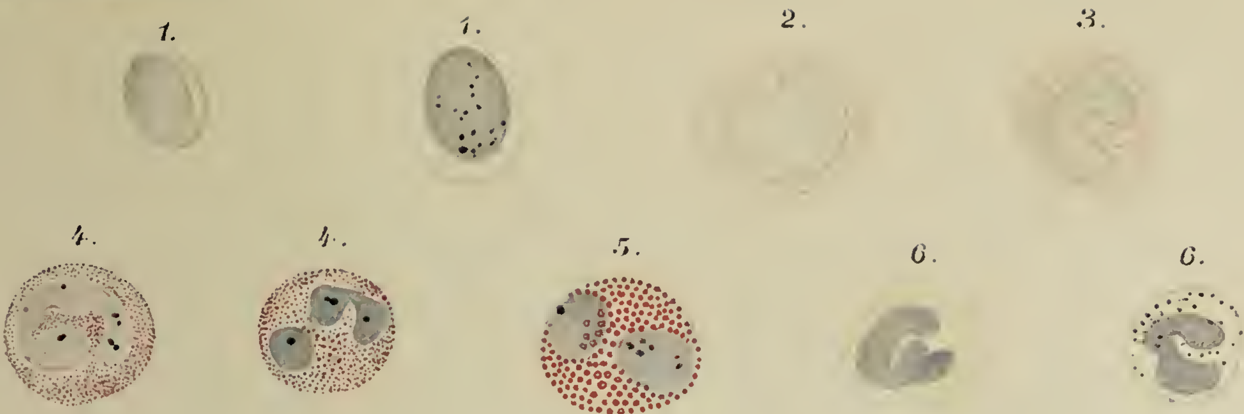
Polymorphkernige neutrophile Leukocyten. Granulation absolut unsichtbar. Die erste Zelle (von einer Leukocytose stammend!) besitzt ein deutliches basophiles Protoplasmanetz, die zweite (normales Blut) hat nicht die geringste Andeutung davon.

Eosinophile Zelle. Die Körnelung ist als negative sichtbar. Das Protoplasma ist ganz schwach basophil.

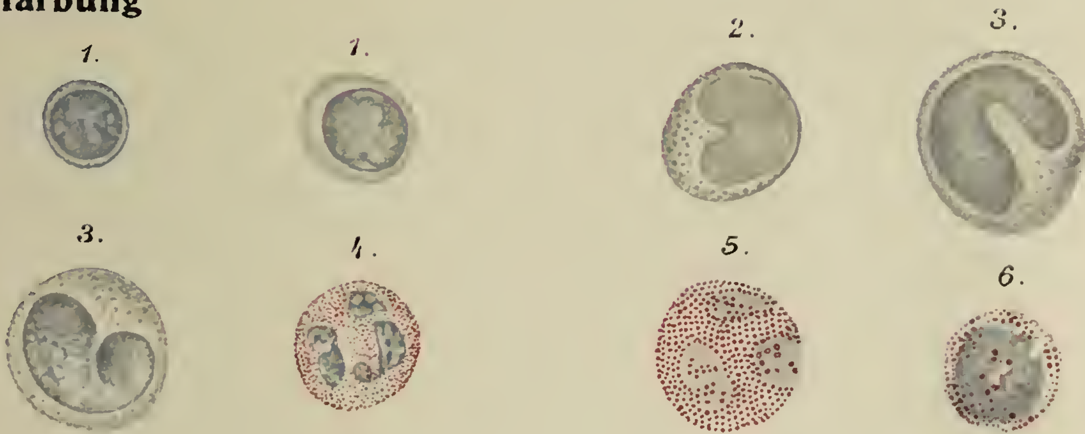
Mastzelle. Wasserbeständige metachromatische violette Granulation bei starker Mastzellenvermehrung (tuberkulöses Granulom der Lymphdrüsen). Gewöhnlich lösen sich die Mastzellengranula im Wasser teilweise auf; dann zeigen sich ganz verwaschene Gestalten, die an Schleim erinnern können (Artefakte!) —

Leukocyten

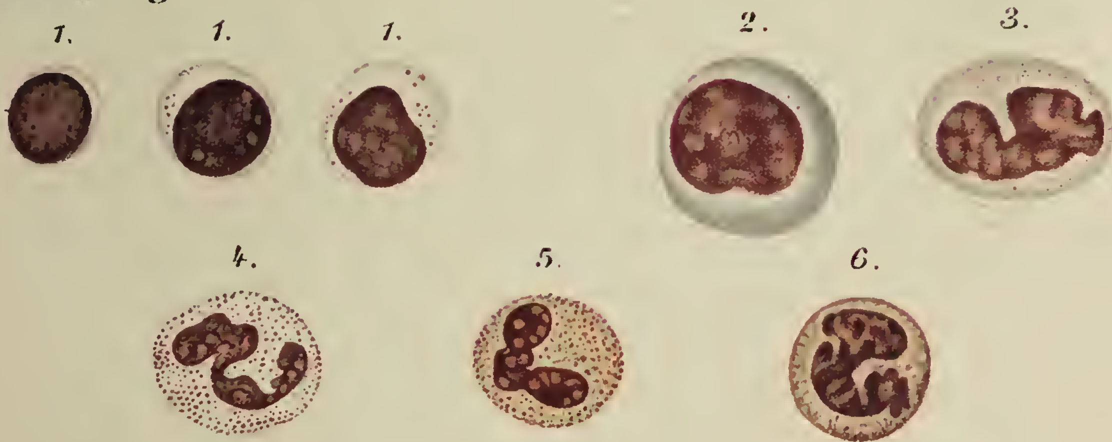
Triacidfärbung



Jennerfärbung



Giemsafärbung



Methylenblaufärbung



1. Lymphocyten. 2. Große mononukleäre Zellen. 3. Übergangsformen. 4. Neutrophile, 5. Eosinophile, 6. Basophile (Mast-) Leukocyten.

Lith. Anst. Julius Klinkhardt Leipzig

Verlag von **Veit & Comp.** in Leipzig

Tafel 4.

Neutrophile Myelocyten, der erste rundkernig, der zweite in Kernlappung. Die Granulation ist äußerst fein. Triacidfärbung.

Eosinophile Myelocyten (myeloide Leukämie). Der erste ist violettrot wegen starker basophiler Jugendquote, der zweite leuchtend ziegelrot (reife Granulation). Triacidfärbung.

Mastzellenmyelocyt (myeloide Leukämie). Granulation metachromatisch violett, zum größten Teil fein. Körnelung wasserbeständig. Methylenblaufärbung.

Myeloblasten (ungranulierte Zellen des myeloiden Systems) bei akuter myeloider Leukämie.

a) Pyroninmethylgrünfärbung (Pappenheim). Protoplasma leuchtend rot (Retikulumfärbung), Kern violett mit 4—5 überaus deutlichen leicht rosafarbenen Nukleolen.

b) Methylenblaufärbung. Protoplasmanetz blau, Kern bläulich. Sichere Nukleolen nie sichtbar.

c) Triacidfärbung. Protoplasma rosa, Kern blaß, aber sehr deutlich gefärbt.

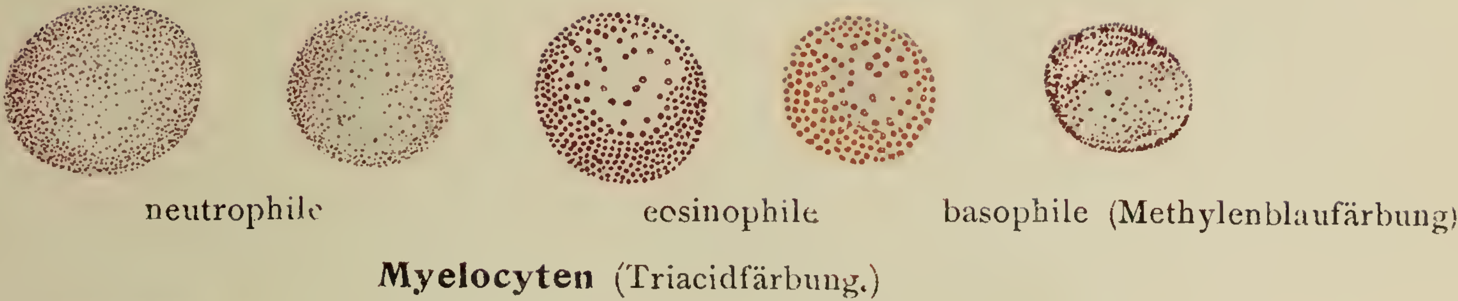
Man beachte den Unterschied der Nukleolenzahl zwischen Lymphocyten (Tafel III) und Myeloblasten, die Unmöglichkeit, mit Methylenblau sichere, deutliche Nukleolen an Myeloblasten darzustellen, während dies an Lymphocyten außerordentlich distinkt gelingt. Endlich geben Myeloblasten eine gute Triacidfärbung, während die unten gezeichneten großen Lymphocyten der Leukämie absolut ungenügend mit Triacid sich färben.

Myeloblasten einer gewöhnlichen myeloiden chronischen Leukämie, die sich nur durch den Mangel der Granulation vom Myelocyten unterscheiden. Triacidfärbung.

Große Lymphocyten einer lymphatischen Leukämie. Eosin-Methylenblaufärbung. Pathologische Lymphocyten nach vielen Anatomen. Sehr deutliche große Nukleolen (1—2).

Plasmazellen (Reizungsformen), bei Pankreas-Fettgewebsnekrose (I.-D. Wolpiansky, Zürich 1905). Pyronin-Methylgrünfärbung. 3 Plasmazellen und ein großer Lymphocyt (oben!). Protoplasma der Plasmazellen breit, stark basophil und vakuolär, Kern exzentrisch violett, nicht blau wie an dem Lymphocyt.

Fig. 1.



neutrophile eosinophile basophile (Methylenblaufärbung)

Myelocyten (Triacidfärbung.)

Fig. 2. *Fig. 3.*



Myeloblasten.

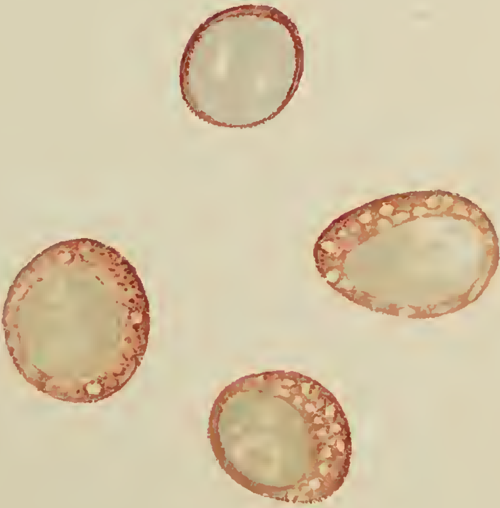
Pyronin-Methylgrünfärbung. Methylenblaufärbung. Triacidfärbung.

Fig. 4.



Große Lymphocyten einer akuten lymphatischen Leukämie.
(Eosin-Methylenblaufärbung.)

Fig. 5.



Oben ein Lymphocyt.
Unten 3 Blut-**Plasmazellen.**
(Pyronin-Methylgrünfärbung.)

Verlag von **Veit & Comp.** in Leipzig

Die Größe der Blutplättchen schwankt gewöhnlich um 3 μ herum. Pathologisch findet man auch große Formen bis zu 5 μ. Letztere werden gewöhnlich als „hypertrophische“ Plättchen bezeichnet, eine „Ausdrucksweise“, die Sternberg mit Recht beanstandet hat, und die endlich verschwinden sollte.

Die Zahl der Blutplättchen wird von neueren Autoren ziemlich übereinstimmend angegeben:

Bizzozero ermittelte 250 000 im Kubikmillimeter.

Affanassiew 200 000—300 000.

Helber zählte mit 10% Natr. metaphosphatlösung 192 000—264 000.

Sahli bestimmte nach seiner unten erwähnten Methode 150 000 bis 200 000.

Die Zählung kann in 0,3% Essigsäure vorgenommen werden, welche die Plättchen konserviert, und zur leichten Erkennung fügt man so viel Methylviolett oder Gentianaviolett der Lösung zu, daß die Blutplättchen wenigstens in ihrer zentralen Partie intensiv den Farbstoff annehmen.

Da aber bei dieser Methodik und der Ermittlung durch Mischpipette und Zählkammer der Einwand gemacht werden kann, daß vielleicht Plättchen zugrunde gehen (obwohl ja die Essigsäure sie konserviert), so empfiehlt Helber zur Bestimmung eine frische 10% Natriummetaphosphatlösung und eine besondere, niedrige, von Zeiss konstruierte Kammer.

Sahli verwendet eine 14% Magnesiumsulfatlösung, wodurch zwar die Plättchen deformiert, aber gut voneinander isoliert werden, setzt der Lösung so viel Methylviolett zu, daß die Flüssigkeit in einem Meßzylinder von 10 cm³ noch gut durchsichtig ist und bringt jetzt einen Tropfen der Mischung direkt auf die gereinigte Fingerkuppe. Mit der Nadel oder Lanzette wird direkt durch die Flüssigkeit durchgestochen, so daß die Plättchen sich sofort mit der konservierenden Lösung mischen, und unter dem Mikroskop wird das Verhältnis von Plättchen und Erythrocyten festgestellt. Die absolute Zahl der Blutplättchen kann dann aus der Bestimmung des Erythrocytenwertes gewonnen werden.

Zweifellos ist diese letztere Methodik als die zuverlässigste am meisten zu empfehlen.

Physiologische Verhältnisse: Deetjen beschreibt amöboide Beweglichkeit der Blutplättchen, wenn dieselben auf einem geeigneten Nährboden untersucht werden. Als solchen empfiehlt Deetjen eine Agarlösung, die auf 100 cm³ 0,6 NaCl, 6—8 cm³ 10% $NaSO_3$-Lösung und 5 cm³ 10% K_2HPO_4 enthält. Auf einen Objektträger gegossen, erstarrt die Lösung. Alsdann kann man schmale Streifen schneiden, auf diese das Blut bringen, ein Deckgläschen auflegen und die mikroskopische Untersuchung vornehmen.

Von fast allen Autoren werden die Blutplättchen aufs engste mit der Gerinnung in Zusammenhang gebracht. Dekhuyzen bezeichnet sie ohne weiteres als Thrombocyten, Morawitz verwendet denselben Namen, da nach seinen Untersuchungen (S. 141) die Blutplättchen allein das für die Gerinnung unentbehrliche Thrombogen enthalten.

Es ist aber sehr fraglich, ob man in den Plättchen wirklich eigentliche selbständige Zellgebilde sehen darf; jedenfalls müßte diese Auffassung noch weit besser als bisher gestützt werden.

Das Vorkommen der Blutplättchen ist von Bizzozero und Laker im strömenden Blute konstatiert worden. Löwit glaubte auch bei diesen Tierexperimenten an eine artifizielle Entstehung, genau so, wie die Blutplättchen erst beim Verlassen der Strombahn seiner Ansicht nach zustande kommen sollten. Diese Auffassung darf wohl heute als durchaus widerlegt gelten.

Aschoff fand bei einem Hingerichteten massenhaft Blutplättchen in der Milz, nicht aber im Knochenmark.

Helber wies die Plättchen auch beim Embryo nach. Die Bildung soll beim Fötus zuerst im Blut, dann in der Leber, endlich im Knochenmark vor sich gehen.

Pathologisch-anatomisch spielen die Blutplättchen eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Thromben. Bekanntlich können sie die weißen Blutplättchenthromben erzeugen.

Auffassung und Entstehung der Blutplättchen.

1. Die früher mehrfach vertretene Auffassung, daß die **Plättchen nur als Niederschläge des Plasmas** aufzufassen seien, kann heute als völlig zurückgeschlagen betrachtet werden. Der konstante und komplizierte Bau der Plättchen widerlegt diese Auffassung.

2. Die Ansicht von Hayem, es seien die **Plättchen die Vorstufen der roten Blutkörperchen** (siehe S. 76) muß heute als ganz unannehmbar zurückgewiesen werden.

3. Eine große Zahl von neuen Autoren erblickt in den **Blutplättchen selbständige Zellen,** teils wegen der amöboiden Beweglichkeit, teils wegen der Anwesenheit von Chromatin, dem dann sofort die oben zurückgewiesene Bedeutung eines Zellkernes beigelegt wird.

Auch Morawitz sieht in den „Plättchen besondere zellige Elemente", nicht bloß Zerfallsprodukte der Leukocyten oder Erythrocyten, und stützt sich dabei auf das sehr beachtenswerte Argument, daß die Plättchen allein im Gegensatz zu allen anderen Zellen Thrombogen in reichlichster Menge besitzen.

Schwalbe will freilich von einem besonderen Zelltypus nichts wissen. Er hebt hervor, daß selbst das Vorhandensein in der Blutbahn noch nicht gegen Zerfallsprodukte spricht, was ja gewiß richtig ist. Dann macht er darauf aufmerksam, daß noch niemand eine Teilung der Plättchen nach Art wirklicher Zellen einwandfrei gezeigt hat. Dieses Argument scheint mir weniger zwingend und könnte auch gegen die Zellnatur der Erythrocyten vorgebracht werden. Mit dem Nachweis einer Bildungszelle in den Zentralorganen fiele dieses Postulat dahin. Freilich war bisher niemand imstande, eine solche Mutterzelle der Plättchen zu entdecken. Weitaus am kräftigsten spricht indessen die Argumentation von Morawitz für eine besondere Zellform. Außerdem wird man immer wieder zu der Möglichkeit einer besonderen Zellform geführt, wenn die anderen sub 4—6 erwähnten Bildungsarten als unrichtig und unwahrscheinlich abgelehnt werden.

4. Die **Blutplättchen** wurden schon von Al. Schmidt, dann von Affanassiew, Riess, Schultze, Howell, Hauser, Lilienfeld, Schleip, Löwit und anderen **aus Leukocyten** abgeleitet. Manche Autoren vertreten diesen Entwicklungsmodus gleichzeitig neben anderen Entstehungsarten (sub 7). Dagegen hat schon Bizzozero darauf hingewiesen, daß die konstante Form der Plättchen mit dieser Ableitung nicht zu vereinen ist. Heute darf man auf den komplizierten Bau der Plättchen aufmerksam machen, wodurch die Unwahrscheinlichkeit noch bedeutend wächst. Sehr wichtig ist auch der Nachweis, daß die Röntgenstrahlen die Plättchenzahl nicht steigern trotz Leukocytenzerfall.

Daß es Abschnürungen des Leukocytenprotoplasmas gibt, ist wohl nicht anfechtbar; aber solche Gebilde sind durchaus keine Plättchen, färben sich nicht mit Methyl- oder Gentianaviolett und haben oft neutrophile Granula.

Daß aus zerfallenden Kernen der Leukocyten Plättchen entstehen, bestreite ich nicht minder lebhaft. Dagegen zeugen die Erfahrungen mit Röntgenstrahlen und ganz besonders auch der Bau der Gebilde, der meines Erachtens unmöglich auf degenerierende Leukocytenkerne zurückgeführt werden kann.

Ich bin daher der Meinung, daß Plättchen nie aus Leukocyten hervorgehen, denn die Gründe gegen diese Auffassung sind zu schwerwiegende.

5. In zahlreichen Arbeiten hat Arnold und seine Schule, ganz besonders aber Schwalbe die **Entstehung der Blutplättchen aus Erythrocyten** verfochten, und es sollten Plasmorhexis und Plasmoschise direkt zu Plättchenentstehung Veranlassung geben. Diese Auffassung beruht auf der Beobachtung, daß die roten Blutkörperchen unter nekrobiotischen Verhältnissen (Konservierung im Hollundermark) größere und kleinere Teile abschnüren, die zum Teil auch hämoglobinhaltig sind.

Gegen diese Ableitung haben sich aber in letzter Zeit eine große Anzahl der Autoren ausgesprochen, und ich schließe mich deren Ansicht voll und ganz an, daß die so erhaltenen Körper alles andere nur keine Blutplättchen sind und wohl nichts weiter als Artefakte ohne physiologische Homologa darstellen.

Einmal wäre der komplizierte Bau der Plättchen, wenn sie lediglich Erythrocytenabschnürungen darstellen, ganz unverständlich; dann sieht man an ihnen Hämoglobin ja niemals. Wieso sie zu Chromatinsubstanz gelangen, die in den Erythrocyten nicht nachweisbar ist, dürfte auch sehr schwer zu erklären sein. Vor allem ist es aber die Beständigkeit des Plättchen in Essigsäure im Gegensatz zu dem sofortigen Undeutlichwerden der Erythrocyten, wodurch ein scharfer Gegensatz zwischen Blutplättchen und roten Blutkörperchen sinnfällig dem Auge dargestellt wird. Abschnürungen von Erythrocyten bei schweren Anämien sieht man ja häufig. Niemals aber verhalten sich diese Dinger gegenüber der Essigsäure wie die Plättchen. Dazu kommt endlich, daß die Blutplättchen nach Morawitz allein im Besitz von Thrombogen sind.

Schneider, ein Schüler von Arnold, sucht das ganz verschiedene Verhalten der Plättchen gegenüber Essigsäure dadurch zu erklären, daß auch Erythrocytenabkömmlinge sich chemisch ändern „könnten". Wenn diese Vermutung an sich schon wenig Wahrscheinlichkeit in sich trägt, so ist sie jedenfalls dadurch widerlegt, daß bei perniziöser Anämie die Plättchenzahl niedrig ist, trotz zahlreicher Erythrocytenabschnürungen, die jedem Kundigen stets als etwas durchaus Besonderes imponieren.

Schwalbe glaubt, das zahlreiche Vorkommen von Blutplättchen in doppelt unterbundenen Gefäßen spreche überzeugend dafür, daß Abschnürungen von Blutzellen vorliegen müssen. Demgegenüber hat schon Bizzozero das Erhaltensein von Plättchen unter diesen Umständen nachgewiesen, und Aschoff macht darauf aufmerksam, daß bei den Thrombusplättchen die räumliche Trennung von den Erythrocyten gegen Abschnürung spreche.

Aus vielen oben erörterten Gründen muß die Ableitung der Blutplättchen aus Erythrocytenabschnürungen völlig zurückgewiesen werden. Solche Gebilde sind nie Plättchen; daß sie Plättchen werden könnten, ist überaus unwahrscheinlich, jedenfalls ganz unbewiesen. Manche frühere Verfechter der Erythrocytengenese der Plättchen helfen sie angesichts der großen Schwierigkeiten, die gegen ihre Auffassung sofort sich aufdrängen mit der Annahme, daß es verschiedene Plättchen gebe, falsche und echte. Dazu ist nur zu sagen, daß unechte Plättchen eben keine Blutplättchen sind, und daß die Einführung des Begriffes der unechten Plättchen sowohl völlig unnötig als auch für die Klärung der Frage nur hinderlich ist.

Die polygenetische Ableitung der Plättchen ist unter 7. besprochen.

WEIDENREICH erklärt die Plättchen für abgeschnürte Oberflächenpartien der Blutkörperchen. Sie enthielten daher viel Membransubstanz, die nach WEIDENREICH basophile Eigenschaften hat. Damit sollte dann der Reichtum an chromatophilen Stoffen verständlich sein.

Diese Deutung ist sicherlich irrig; denn sie vermag in keiner Weise den morphologisch-biologischen Verhältnissen der Plättchen gerecht zu werden. Warum färbt sich denn diese Membransubstanz an den Erythrocyten nicht gleich wie die Blutplättchen, und woher der Unterschied der Plättchen gegenüber Mikrocyten (Schistocyten)?

6. **Nukleoidtheorie.** In ganz anderer Weise fassen einige Autoren (zuerst PAPPENHEIM, dann HIRSCHFELD, MAXIMOW, PREISICH und HEIM, früher, wenn auch noch in etwas anderer Auffassung, BREMER und WLASSOW) die Abstammung der Plättchen aus roten Blutkörperchen auf, indem sie im Innern der Erythrocyten die Existenz von endoglobulären Körpern, Nukleoiden, annehmen, die von der physiologischen Karyolysis des Kernes herstammen und dann als Plättchen ausgestoßen würden.

PREISICH und HEIM wollen sogar im Knochenmark Übergänge von Erythroblasten zu blutplättchenhaltigen Erythrocyten gefunden haben.

Die Anschauung der Nukleoide (siehe auch S. 64) beruht auf sehr unsicheren Grundlagen; denn es ist gar nicht einzusehen, warum so deutlich und erheblich basophile Substanzen im Innern des roten Blutkörperchens auf gewöhnliche Kernfarbstoffe nicht reagieren und wieso dann im ultravioletten Licht die Zellen so vollkommen homogen ausfallen, wenn noch ein Nukleoid als besonderer Körper darin vorhanden wäre.

PAPPENHEIM will besonders bei Färbung mit Karboleosin und Chinablau oder Wasserblau diese endoglobulären Nukleoide und auch ihren Austritt aus den Erythrocyten gesehen haben; andere entdeckten sie auch bei ROMANOWSKY-Färbungen. Daß man solche Bilder sehen kann, ist zweifellos; aber ebenso sicher halte ich dafür, daß es sich hier um Auflagerungen von Plättchen auf die Mitte oder den Rand von Erythrocyten handelt. Die roten Blutzellen können sich bei ihrer großen Beweglichkeit auch um ein Plättchen anlagern; dann sieht es so aus, als ob Plättchen ausgestoßen würden. Ich habe noch jedesmal den bestimmten Eindruck von Artefakten erhalten.

Für die WEIDENREICHsche Erklärung der Nukleoide siehe S. 64.

Ich halte daher die Nukleoidgenese der Plättchen gleichfalls für ganz unbegründet.

7. Nicht wenige Autoren glauben aus diesen Schwierigkeiten so herauszukommen, daß sie gleichzeitig **mehrere Entstehungsarten der Plättchen** annehmen, so jetzt SCHWALBE (aus Leukocyten- und Erythrocytenabschnürungen und durch Nukleoidausstoßung) und GRAWITZ (außer diesen drei Modi noch möglicherweise aus Eiweißniederschlägen).

Auf derartige Kompromisse darf man sich angesichts der vollen Einheitlichkeit der Plättchen und der Unmöglichkeit einer Ableitung nach den genannten Erklärungen meines Erachtens aber nicht einlassen, und es ist viel richtiger, ein Ignoramus zu bekennen, als einen faulen Frieden zu akzeptieren.

Die Abstammung der Plättchen ist also noch vollkommen unklar; die bisherigen Theorien der Genese sind alle unhaltbar.

Die Blutplättchen sind vermehrt bei manchen Anämien, besonders manchmal bei Chlorose, aber nach HELBER auch bei sekundären Anämien, besonders beim Carcinom. Auch bei Leukämien ist die Plättchenzahl hoch, desgleichen bei Sepsis und Eiterungen.

Eine Verminderung kommt besonders bei Fällen von Purpura und bei perniziöser Anämie vor, außerdem nach HELBER stets vor dem Tode.

Bei Typhus und bei Pneumonie vor der Krise ist die Plättchenzahl vermindert, nachher treten aber starke Vermehrungen auf (crise haemotoblastique: HAYEM).

Die Blutstäubchen.

In jedem Blute beobachtet man auch feine Körnchen mit lebhaften amöboiden Bewegungen. Entweder sind diese Gebilde einzeln und in der Größe sehr variabel oder aber in kleine Ketten geordnet. H. F. MÜLLER hat auf diese Hämatokonien oder Blutstäubchen zuerst aufmerksam gemacht. Eine klinische Bedeutung ist ihnen bisher nicht zugeschrieben worden.

Nach meinen Erfahrungen nimmt wenigstens ein Teil dieser Körnchen Kernfarbstoffe auf. In diesem Fall geht die Ableitung aus Granulationen der Leukocyten, an die mehrfach gedacht wurde, nicht, denn Mastzellengranula sind es keinesfalls. Mithin sind wir auch über die Entstehung der Blutstäubchen noch gar nicht orientiert.

Literatur über Blutplättchen und Blutstäubchen.

AFFANASIEW, Deutsch. Arch. f. kl. Med. Bd. 35. 1884 (Literatur!). — ASCHOFF, Virchows Arch. Bd. 130. — ARNOLD, Zieglers Zentralbl. Bd. 8, 1897 u. Bd. 10, 1899 (Literatur!); Virchows Archiv. Bd. 133, 145, 148, 150, 155. — ARGUTINSKY, Anat. Anzeiger. Bd. 19. 1901. — BIZZOZERO, Virch. Arch. Bd. 90. 1882; Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1882. — BLUM, Ziegl. Zentralbl. 1904. Zusammenf. Ref.: neuere Arbeiten über Blutgerinnung. — BREMER, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1894. — BÜRKER, Münch. m. W. 1904. Nr. 27, S. 1189; Pflüg. Arch. Bd. 102. 1904. — CESARIS-DEMEL, Lo sperimentale. 1905. — DEETJEN, Virch. Arch. Bd. 164. 1901; Münch. m. W. 1898; Physiol. Verein. Kiel 1900; Ref. Münch. m. W. 1900. — DEKHUYZEN, Anat. Anzeiger. Bd. 19. 1901. Nr. 21. — DETERMANN, Deutsch.

Arch. f. kl. M. Bd. 61; Kongreß f. inn. Med. 1898 (Literatur!). — Eisen, Journ. of morphology, Vol. 15, 1899. — Engel, Arch. f. mikr. Anat. Bd. 42. 1893 u. an and. Orten. — Hauser, Ziegl. Beiträge. Bd. 15 u. Zieglers Zentralbl. 1899. — Hayem, Gaz. méd. de Paris 1881; Du sang usw. Paris 1889 — Heinz, Zieglers Beitr. Bd. 29. — Helber, Deutsch. Arch. f. kl. Med. 1904. Bd. 81, S. 316. 1904. Bd. 82, S. 41. — Hirschfeld, Virch. Arch. Bd. 166. 1901; Anat. Anzeiger. 1902. Bd. 20. — Howell, Journ. of morphol. Bd. 4. 1890. — Kopsch, Anat. Anzeiger. 1901. Bd. 19; Monatsschr. Anat. u. Physiol. 1904. Bd. 21. — Laker, Virch. Arch. Bd. 116; Sitzungsber. k. k. Akad. Wien. Bd. 86. — Leube, Berl. kl. Woch. 1879. — Lilienfeld, Verhandlg. d. phys. Gesellsch. Berlin 1891; Zeitschr. f. phys. Chem. 1895. Bd. 20. — Loeb, Leo, Zentralbl. f. Physiol. 1903. Bd. 17. — Löwit, Ziegl. Beitr. Bd. 5; Virch. Arch. Bd. 117; Ergebnisse d. allgem. Path. u. path. Anat. 1897. Bd. 2. — Marino, Compt. Rend. soc. biolog. Paris 1905. T. 58. S. 194. — Maximow, Arch. f. Anat. u. Histolog. 1899. — Müller, H. F., Zieglers Zentralbl. 1896. Bd. 7. — Notthaft, Münch. med. W. 1897. — Osler, Kemp, Pratt and Emerson, Johns Hopkins Hosp. Bull. 1905. Vol. 16. — Pappenheim, Münch. med. W. 1901. Nr. 24. S. 989 (Literatur!); Sitzungsber. biol. Abt. ärztl. Verein Hamburg 1901. S. 76; Berl. klin. W. 1902. Nr. 47. — Pratt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903. Bd. 49. — Preisich u. Heim, Virch. Arch. Bd. 178; Deutsch. m. W. 1903. Nr. 33. — Puchberger, Virch. Arch. Bd. 171. 1903; Münch. m. W. 1902. S. 1673; Verh. Ges. deutsch. Naturf. u. Ärzte. 1903; Wiener kl. W. 1905. Nr. 26, S. 711. — Riess, Arch. f. exp. Pathol. Bd. 51. 1904. S. 190. — Sacerdotti, Anat. Anzeig. Bd. 17. 1900; Verhandlg. d. Anat. Ges. 1900. — Schleip, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 80. 1904. S. 1. — Schneider, Virch. Arch. Bd. 174. 1903. S. 294 (Literatur!). — M. Schultze, Arch. f. mikr. Anat. Bd. I. — Schwalbe, Untersuchungen zur Blutgerinnung. Braunschweig 1900; Ergebnisse v. Lubarsch u. Ostertag. VIII. Jahrgang (1902) 1904 (Literatur!); Zieglers Beitr. Suppl. 7. 1905; Virch. Arch. Bd. 158; Münch. m. W. 1901. Nr. 10. 1905, S. 725; Verhandlgn. d. deutsch. Path. Gesellsch. 1903. Bd. 6 (Diskussion!); Anat. Anzeiger. Bd. 20. 1901. Bd. 21. 1902. — Weidenreich, Ergebn. d. Anat. u. Entw. Wiesbaden 1904. — Wlassow, Zieglers Beitr. 1894.

Die Anämien.

Das Blut des menschlichen Organismus beträgt etwa $^1/_{13}$ des Körpergewichtes. Selbstverständlich ist dies nur ein angenäherter Wert, der wohl zahlreiche physiologische Schwankungen aufweist. Leider besitzen wir auch heute absolut keine Methode, um die Gesamtblutmenge festzustellen, so enorme Bedeutung ganz zweifellos derartigen Bestimmungen zukäme. Sicher ist allerdings schon durch einfache Überlegung, daß für den Fettsüchtigen die erwähnte Gewichtsrelation nicht gilt; denn das Fett ist ja natürlich nur tote Masse. Beim Tier kann freilich durch Verblutenlassen und künstliche Auswaschung oder Extraktion die Gesamtblutmenge aus der Gesamthämoglobinmenge bestimmt werden; für den Menschen sind wir auf Schätzungen bei Sektionen angewiesen. Hier kann uns die Füllung des Herzens und der Gefäße, sowie der Blutgehalt der Organe einen gewissen, natürlich nur sehr ungenauen Aufschluß über die Blutmenge gewähren.

Die Verminderung der Gesamtblutmenge, die Oligämie ist zweifellos ein sehr wichtiger Faktor in der Pathologie. Der zauberhafte Einfluß der physiologischen Kochsalzinfusionen belehrt uns darüber in einer Weise, die jeden Widerspruch nicht aufkommen läßt. Ebenso zweifellos ist es auch, daß die Oligämie recht häufig und nicht nur bei eigentlichen Blutkrankheiten vorkommt, da sie vielfach durch abnorme Eindickung des Blutes verdeckt wird.

Außer der Oligämie wird auch die Verminderung der Blutkörperchenzahl und der Hämoglobinmenge in der Raumeinheit, die Oligocythämie und Oligochromämie zur Anämie gerechnet. Dabei kann das Serum normale Zusammensetzung haben oder abnorm wasserreich sein (Hydrämie). Nicht aber darf man, wie einzelne Autoren geneigt sind, auch die bloße Eiweißverminderung des Blutes oder überhaupt jede Verschlechterung der Blutmischung als Anämie bezeichnen. Derartige Definitionen gehen meines Erachtens weit über den allgemeinen sanktionierten Sprachgebrauch des Wortes Anämie hinaus, der stets in enger Beziehung zur absoluten oder relativen Blutkörperchenzahl oder dem Hämoglobinwerte steht. Außerdem wäre dann eine Grenze des Begriffes nirgends mehr sichtbar; man müßte auch eine ganz einseitige Leukocytenverminderung oder gar eine Blutplättchenreduktion noch als anämischen Zustand bezeichnen, was doch entschieden viel zu weit führte.

Die **Entstehung der Anämien** gehört zu den lebhaft diskutierten Problemen; aber auch zu denjenigen, die von einer befriedigenden Lösung noch weit entfernt sind. Freilich kennen wir bereits eine große Zahl von Ursachen; aber über sehr viele, ja ganz alltägliche Formen, sind wir noch gar nicht oder doch nur ganz ungenügend unterrichtet.

Meines Erachtens wird bei den Studien, die auf die Erforschung der Ursachen der Anämien gerichtet sind, vielfach ein großer prinzipieller Fehler begangen. Man sucht die Einwirkungen im peripheren Blute auf, statt an Läsionen in der Funktion des Zentralorgans, des Knochenmarkes zu denken. Man forscht nach hämatogener statt nach myelogener Entstehung der Anämie. Der prinzipielle Fehler besteht darin, daß zu wenig biologisches Denken herrscht, zu wenig Cellularpathologie und zu viel Humeralpathologie getrieben wird, und daß man das periphere Blut als Gewebe ansieht, obwohl es für sich allein jeder Regeneration unfähig ist, also nicht ein Organ darstellt, und deshalb auch nicht wie ein Organ reagieren kann.

Zu den schwersten Irrtümern in der Auffassung über die Entstehung der Anämien führt die Ansicht, daß Polychromasie und ganz besonders die basophile Punktierung der roten Blutkörperchen sichere Kriterien eines peripher einwirkenden Giftes bedeuten, daß daher aus dem Auftreten dieser morphologischen Erscheinungen auf die Existenz oder Nichtexistenz von Blutgiften geschlossen werden könne. Dieser Auffassung, der im Lehrbuch von Grawitz eine enorme Bedeutung zugemessen wird, kann absolut nicht beigepflichtet werden, wie ich das bereits früher (S. 90ff.) eingehend — ich darf wohl sagen — bewiesen habe. Schon die Tatsache, daß die schwersten perniziösen Anämien, die schwersten experimentellen Intoxikationen ohne basophile Granulation der Erythrocyten verlaufen können, entzieht diesen Ansichten jeden Boden.

Ebensowenig ist die Auffassung haltbar, daß eine Verwässerung des Blutes, die Hydrämie an sich, zu Anämie führen müsse oder auch nur schwere Veränderungen der Blutzellen schaffe. Zwar können Quellungszustände, große, blasse, relativ hämoglobinarme rote Blutkörperchen beobachtet werden; aber in der Raumeinheit wird dadurch weder eine nennenswerte Oligocythämie noch Oligochromämie entstehen[1], und ganz besonders kann ein niedriger Färbeindex unmöglich durch Hydrämie zustande kommen. So sieht man gerade bei schweren Hydrämien der perniziösen Anämie stark erhöhte Färbeindices.

Mit Sicherheit wirklich im Blut selbst angreifende Gifte sind, Parasiten der roten Zellen ausgenommen, einzig die hämolytisch wirkenden

[1] Ich sage „entstehen". Das Vorhandensein ist natürlich häufig, aber nur eine gleichzeitige unabhängige Erscheinung.

Substanzen (Kal. chloric. Pyrodin usw.). Sie lassen das Hämoglobin aus den Zellen austreten und wirken zerstörend. Die vornehmste und dominierende Einwirkung der anämisierend wirkenden Momente, und zwar nicht nur der „Gifte“, besteht in der Beeinflussung der Erythropoëse des Knochenmarkes. Hier erzeugt die Krankheit oder Schädlichkeit ungenügende Neubildung oder mangelhafte Ausbildung der gelieferten roten Blutkörperchen. Vor allem dieser letztere, enorm häufige Vorgang ist für den Organismus besonders schädlich, da die nur minderwertig entwickelten Zellen sich rasch abnützen und daher auch bald wieder zugrunde gehen, wodurch neue Anforderungen an die sonst schon insuffiziente Erythropoëse gestellt werden.

In der übergroßen Mehrzahl der Fälle ist also die pathologische Beeinflussung des Knochenmarkes, die functio laesa der Erythropoëse, die wahre Quelle der Anämie.

Von allen Anämien bietet die **Anämie nach Blutverlust** stets das Beispiel der größten Klarheit in der Genese. Ist durch innere oder äußere Blutung eine gewisse Menge Blutes verloren gegangen, so hält das Knochenmark zunächst soweit als möglich seine Elemente zurück und erfolgt nur ein Flüssigkeitseinströmen aus den Geweben ins Blut, um die Zirkulationsgröße wieder annähernd herzustellen. Man findet also ein paralleles Herabgehen des Hämoglobins und der roten Blutkörperchen, ohne jede Änderung des Färbeindex. Sehr bald gibt das Knochenmark die voll entwickelten, für die Absendung ins Blut bereiten Erythrocyten ab, wodurch an sich eine Zunahme der Blutkörperchen und des Hämoglobins entstände, wenn diese eben nicht durch weiter einströmende Gewebsflüssigkeit aufgehoben würde. Die Blutentziehung wirkt bald als intensiver plastischer Reiz auf das Zentralorgan. Es kommt zu stürmischer Neubildung, oft zu starker Einschwemmung von jungen kernhaltigen Erythrocyten (Blutkrisen) und zu Leukocytose (Ausdruck der gesteigerten Proliferation des myeloischen Systems). Die ungewöhnlich vermehrte Zellbildung im Knochenmark führt aber zum Übertritt vieler unreifer und jugendlicher Zellen ins Blut, daher reichlich hämoglobinarme und polychromatische Zellen. Die Zellbildung eilt der vollen Hämoglobinausbildung voraus. So findet man jetzt erst, infolge des Zuströmens hämoglobinarmer unfertiger Zellen, einen erniedrigten Färbeindex, dessen Grad sich proportional zu der Insuffizienz des Knochenmarkes verhält. Mit der allmählichen Erholung der Erythropoëse und der Ausbildung normal hämoglobinhaltiger Zellen werden nicht nur die normalen Werte des Blutfarbstoffes und der Erythrocytenmenge erreicht, sondern es nähert sich der Färbeindex immer mehr der Norm, wie auch der Eiweißgehalt des Serums wieder zu normaler Höhe ansteigt.

Die Einwirkung langdauernder chronischer Blutentziehungen ist aus dem einmaligen Blutentzug leicht abzuleiten. Verluste und Regeneration ändern je nach ihren Graden das Blutbild. Die insuffiziente Ery-

thropoëse wirft junge Zellen aller Art ins Blut. Stets wird bei der nicht schritthaltenden Neubildung eine stärkere Hämoglobinverminderung (niedriger Färbeindex) zustande kommen.

Beispiele: Ulcus ventriculi, innere Blutungen überhaupt, Ankylostomum, Malaria.

Bekannt ist die **Einwirkung** sehr **vieler Infektionskrankheiten** für das Zustandekommen anämischer Zustände, auch dann, wenn eigentliche Blutverluste nicht vorgekommen sind. So ist eine Rekonvaleszentenanämie besonders bekannt für den Typus abdominalis, die Polyarthritis, die Syphilis. Ein direkt zerstörender Einfluß der Krankheitstoxine auf die Zellen der Zirkulation ist dabei nicht nachweisbar und auch nicht wahrscheinlich; wohl aber ist eine rasche Abnutzung der Blutkörperchen unter der Steigerung der vitalen Prozesse selbstverständlich. Die Funktion des Knochenmarkes wird aber auch direkt durch die Krankheit in starke Mitleidenschaft gezogen. Ein Organ, das bei der Bildung der antitoxischen und baktericiden Substanzen und bei der Mehrproduktion der Leukocyten so erhöhten Anforderungen genügen muß, kann zweifellos in seiner Funktion aufs lebhafteste in Mitleidenschaft gezogen werden, auch dann, wenn die Bakterien nicht selbst im Marke Entzündung und Nekrose (z. B. Typhus abdominalis) verursachen. So ist denn auch die kompensatorische Vergrößerung des Zellmarkes auf Kosten des Fettmarkes ein sehr gewöhnlicher Vorgang. Auch ist eine direkte Beeinflussung der Erythropoëse durch die Toxine gemäß analogen Verhältnissen der Leukopoëse überaus wahrscheinlich. So vereinigen sich eine Menge von Faktoren, um als Resultante eine ungenügende Erythropoëse zu erzeugen. Sehr bald entstehen Erythrocyten- und Hämoglobindefizite. Diese letzteren werden besonders stark, weil die Versorgung der jungen Zellen mit Hämoglobin gewöhnlich zu allererst leidet. Auf diese Weise kommt es auch hier zu niedrigen Färbeindices. Daß auch kernhaltige und polychromatische Erythrocyten oft in die Zirkulation übertreten, kann nicht wundernehmen.

Zu tiefer Anämie führen recht häufig **maligne Tumoren.** Dabei spielt wohl sicher nicht die Behinderung der Nahrungsaufnahme oder die Größe der Neubildung die Hauptrolle. Relativ kleine, nicht zerfallende und die Speisepassage ganz freilassende Oesophagus- und Magencarcinome können die allerhochgradigsten Anämien hervorrufen. Hier kann die Annahme einer Toxinwirkung nicht umgangen werden, weil nur sie die Fernwirkung auf das Knochenmark zu erklären imstande ist. Dieses Organ sucht auch hier wieder durch Ausdehnung auf weitere Bezirke die Funktionsstörung auszugleichen; doch unterliegen die kompensatorischen Vorgänge bald. Die Erythrocyten und namentlich das Hämoglobin kommen auf immer niedrigere Werte, der tief erniedrigte Färbeindex verrät am schnellsten das drohende Erliegen der Erythropoëse.

In sehr naher Verwandtschaft zu den Tumorenanämien sind die eigentlichen **chemischen Intoxikationen** zu setzen. Vor allem geläufig ist uns heute die Wirkung des Bleis, dem aber sehr viele andere Gifte an die Seite zu stellen sind, z. B. Quecksilber, Arsenik (siehe die Studien von Bettmann). Auch hier muß man sich von dem Gedanken durchaus freimachen, als wirke das Blei als direktes Protoplasmagift auf die circulierenden Erythrocyten ein, weil man so schön die basophile Granulation als abnormen morphologischen Befund zur Darstellung bringen kann. Das Blei ist kein eigentliches Blutgift, es ist ein Knochenmarksgift, das die Erythropoëse schädigt. Alle Experimente, alle biologischen Ergebnisse, lassen einen Zweifel darüber nicht länger bestehen. Das geht schon aus der Tatsache hervor, daß, je mehr Blei zur Einwirkung gelangt, desto weniger gekörnte Erythrocyten vorhanden sind. Siehe darüber S. 96.

Als weitere Ursache von Anämien kennen wir viele **Eingeweidewürmer**, vor allen Botriocephalus, Tänien, aber auch Ascariden und Trichocephalen. Durch die Erzeugung toxischer Produkte werden schwere Anämien hervorgerufen, die mit der Abtreibung der Parasiten verschwinden. (Eingehender siehe später.)

In diese Gruppe toxogener Anämien gehört ferner die Blutarmut bei den Kachexien der verschiedensten Art. Neue Gesichtspunkte lassen sich hier nicht mehr entdecken.

Eine gut abgegrenzte Gruppe bilden die **Anämien durch Hämolysine,** die wie Kal. chloric. Pyrodin usw. die Erythrocyten direkt in der Blutbahn zerstören, damit zu Hämoglobinämie und Hämoglobinurie führen. Hier liegen eigentliche Blutkörperchengifte vor, die gewaltigen Zerfall der roten Blutscheiben erzeugen können. Als Ersatz muß das Knochenmark seine Tätigkeit aufs Maximum einstellen, und kommt es dabei natürlich oft zu Insuffizienz des Centralorgans, das jetzt unreife Formen aller Art überstürzt in die Blutbahn hineinwirft, so namentlich auch kernhaltige Erythrocyten. Auch die Hämoglobinausrüstung der jungen Markabkömmlinge leidet sehr rasch, und so stellt denn die entstandene Anämie nur in ihren Anfängen eine reine hämolytische und bald eine mit Hypoerythropoëse kombinierte Form der Blutarmut dar.

Von jeher hat in der Diskussion über die Entstehung der Proletarieranämien die **ungenügende Ernährung** eine große Rolle gespielt; doch sind wir gerade hier auf Grund der bisherigen Studien vollkommen unzureichend unterrichtet. Man hat die Untersuchungen bei vollem Nahrungsentzug, die ja vielfach bei Hungerkünstlern vorgenommen[1] worden sind, als besonders reine Experimente angesehen, und diese ergaben stets, selbst wenn reichlich Wasser getrunken wurde, keine Verminderung des Hämo-

[1] Siehe bei Senator u. Fr. Müller, Luciani.

globins und der roten Blutkörperchen in der Raumeinheit, sondern eine Erhöhung. Daß es sich hierbei nur um Bluteindickung handelt, die eine wirkliche Anämie verdecken könnte, ist naheliegend. Schon die Untersuchungen der früheren Autoren (Panum, Voit) hatten gezeigt, daß bei völligem Nahrungsentzug die Blutmenge proportional dem Körpergewicht abnimmt, daß aber der Eiweißgehalt des Serums reduziert wird. Ganz besonders stark mußte diese Eiweißverminderung ausfallen, sobald einmal durch Wiederaufnahme der gewöhnlichen Ernährung die unnatürliche Konzentration des Blutes aufgehoben wurde. Dann könnte vielleicht auch eine Verminderung der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte in der Raumeinheit zum Vorschein kommen. Von diesen völlig richtigen Überlegungen ausgehend, hat E. Grawitz, der gerade im Studium dieser Fragen sich große Verdienste erworben, einen seiner Schüler, Kieseritzky, mit Blutuntersuchungen an Tieren auch zur Zeit nach der Wiederaufnahme der Ernährung betraut, und siehe da, es zeigte sich bald ein Zurückgehen der Bluteindickung und relativ schnell eine ansehnliche Erniedrigung der roten Zellen, des spezifischen Gewichtes des Blutes und des Serums unterhalb der normalen Werte. Nun kann man freilich einwenden, daß von einer ungenügenden Zahl der roten Blutkörperchen in der Hungerperiode doch nicht wohl gesprochen werden kann, solange die Blutmenge nur proportional dem Körpergewicht abnimmt und die Zahl der Erythrocyten sogar ungewöhnlich hoch bleibt. Das muß doch sicherlich so gedeutet werden, daß der wertvolle Bestandteil des Blutes an roten Zellen geschont wird, relativ gering abnimmt und nur Blutplasma und Eiweiß reichlicher abgegeben wird. Auch die Argumentation, daß in der Erholungszeit dann die Werte der Raumeinheit tief ausfallen, ist für eine Schädigung des Blutes noch nicht ganz beweisend; denn jetzt könnte ja umgekehrt nach der Eindickung eine Verdünnung des Blutes zustande kommen, die einseitig das Blut betrifft. Grawitz hat aber nachgewiesen, daß das Körpergewicht des Tieres bald wieder normal wird, die stärkste Verminderung der Blutbestandteile aber erst später gefunden wird. Daher kann von einer unnatürlichen Verdünnung des Blutes im Verhältnis zum Körpergewicht nicht die Rede sein, sondern es decken zunächst die Organe wieder ihren Flüssigkeitsbedarf. Aus der später vorhandenen Verminderung aller Werte des Blutes, namentlich der Erythrocyten, zu einer Zeit, zu der das Anfangsgewicht erreicht oder überschritten ist, darf jetzt aber mit Sicherheit auf ein Darniederliegen der Erythropoëse während der Hungerperiode geschlossen werden. In der Tat könnte man sich ein anderes Resultat auch kaum denken.

Gleichwohl sind diese Resultate kaum auf die chronische Proletarieranämie übertragbar. Der Versuch entspricht eben auch jetzt nur unnatürlichen Verhältnissen. Die reduzierte Erythropoëse zur Zeit des

Hungerns ist ja doch immer noch völlig genügend, die Verminderung ja an und für sich sogar zweckmäßig. Wenn nun plötzlich ganz andere Momente (starke Nahrungsaufnahme) zur Geltung gelangen, so ist es leicht denkbar, daß eine früher biologisch genügende Erythrocytenproduktion sich nun doch nachträglich als ungenügend erweist, aber nur in Relation zu späteren Veränderungen. Über eine an sich, nicht nur relativ, ungenügende Erythropoëse ist damit noch gar nicht entschieden.

Mit vollem Recht wird daher auf das Unnatürliche dieser Versuchsanordnung mit völligem Nahrungsentzug hingewiesen. Wenn für die Entstehung der Anämie etwas in Betracht fällt, so ist es sicher nicht der volle Mangel aller Speisen, sondern die chronische Unterernährung. Es ist hier gegangen wie bei so vielen Problemen experimenteller Forschung. Man wollte möglichst reine Versuche haben und wählte völlig unnatürliche Bedingungen. Kein Wunder, wenn die Lösung des Problems nicht befriedigte. Grawitz hat auch Versuche mit ungenügender Eiweißzufuhr beim Menschen vorgenommen und eine Eiweißverarmung des Blutserums festgestellt, mithin Hydrämie; doch wäre eine Entstehung von Anämie lediglich durch Hydrämie erst noch zu beweisen.

Auffallend sind Untersuchungsserien von v. Hösslin, der von zwei Hunden des gleichen Wurfes den einen dauernd nur mit dem dritten Teil der Nahrungsmenge des anderen fütterte und nach 1½ Jahren beim gutgenährten Hunde 30,3 Kilo Gewicht, 17,6 g Hämoglobin und 8,3 Millionen Erythrocyten, beim schlecht genährten 9,5 Kilo Gewicht, 15,5 g Hämoglobin und 7,3 Millionen R. konstatierte. Auch der Unterschied eiweißreicher und eiweißarmer Nahrung gab v. Hösslin nach 7 Monaten nur geringe Differenzen der Hgl.- und R.-Werte. v. Hösslin sieht daher den Einfluß mangelhafter Nahrung auf das Blut darin, daß das Blut an der allgemeinen Atrophie des Körpers Anteil nimmt, relativ jedoch unverändert bleibt. Deutliche anämische Zustände führt er auf Komplikationen zurück, oder nimmt in der Periode schlechter Ernährung eine sehr verlangsamte Regeneration oder beim Übergang zu besseren Ernährungsbedingungen ein schnelleres Anwachsen der Blutmenge und des Körpergewichtes an, als der Neubildung roter Blutkörperchen entspreche.

Durch diese letzteren Momente könnte nun freilich ein gewisser Grad von Anämie erklärt werden, und dafür zeugen auch die Experimente von Grawitz und seiner Schule. Wir haben aber damit nur einen Teil des Problems gelöst, und die wichtigere Frage, ob nicht ungenügende Ernährung an sich schon von vornherein zu anämischen Blutbefunden führe, bleibt nach wie vor ungelöst.

Meines Erachtens dürfte es doch als im hohen Grade wahrscheinlich gelten, daß eine ungenügende Ernährung des Körpers auch zu ungenügender Ernährung des Knochenmarks selbst führt, damit zu Insuffizienz des Or-

gans und bei höheren Graden unausbleiblich zu Anämie. Künftige experimentelle Studien sollten ganz besonders auch die Verhältnisse des Färbeindex ins Auge fassen.

Eine Frage für sich bildet die **Beziehung des Eisenmangels zur Blutbildung,** dem manche Autoren allein die Entstehung der Proletarieranämien zuschreiben wollen. Zweifellos ist das Eisen als wichtiger chemischer Bestandteil des Hämoglobins in gewissen Mengen für richtige Erythropoëse durchaus nötig. Da aber diese unbedingt nötigen Mengen nur gering sind (täglicher Bedarf wenige Milligramme) und wohl stets in der Nahrung vorkommen, so gestaltet sich das Problem sofort schwieriger. Es könnte sich auch darum handeln, daß doch größere Eisenmengen zur Anregung der Erythropoëse im Blute kreisen müssen, obwohl sie nur zum geringsten Teil für den Aufbau der Blutscheiben selbst verwendet werden. Bei der Chlorose liegen solche Verhältnisse vielleicht (??) vor; aber Chlorose ist etwas ganz anderes als die Proletarieranämie, und diese verhält sich der therapeutischen Beeinflussung mit Eisen gegenüber, wenn auch nicht immer, so doch zumeist refraktär. Wir sind also auch hier von einer entscheidenden Lösung der aufgeworfenen Fragen noch weit entfernt, und jedenfalls ist vorläufig die Zahl und Beweiskraft der Argumente, die im chronischen Eisenmangel die einzige Quelle dieser Anämien sehen, keine bedeutende. Dagegen ist durch die Untersuchungen der BUNGEschen Schule erwiesen, daß ausschließliche Milchernährung bei kleinen Kindern, also beim heranwachsenden Organismus, wegen der ungenügenden Eisenzufuhr zu schweren Anämien führen kann.

Viel besser geklärt sind unsere Anschauungen über den **Einfluß des Lichtes** auf die Entstehung der Anämien. Wir wissen heute, daß die lange Polarnacht gar keinen Einfluß auf die Blutbildung des Nordpolfahrer (NANSEN) ausübt, sofern nur die Ernährungsverhältnisse gut sind; und daß die Pferde der Bergwerke, die 10 und 20 Jahre ohne einen Sonnenstrahl in der Tiefe des Erdbodens leben, durchaus nicht anämisch werden (SCHOENENBERGER). Angesichts dieser großartigen Experimente scheinen kleine Laboratoriumsversuche wirklich unnötig, und müssen wir annehmen, daß dem Lichte eine Bedeutung für die Blutbildung nicht zukommt. Möglicherweise verhält sich dies aber beim heranwachsenden Organismus anders.

Von VIRCHOW ist eine kongenitale Hypoplasie des ganzen Gefäßsystems als Ursache mancher Anämien und vor allem der Chlorose hingestellt worden. Wir müssen heute nur staunen, daß selbst viele Kliniker diese Theorie akzeptierten, die mit der Tatsache der exquisiten Heilbarkeit des Leidens in so schroffem Widerspruch steht. Jedenfalls könnte eine Hypoplasie höchstens eine Oligämie, nie aber eine Chlorose schaffen. An der Existenz solcher Hypoplasien ist zwar nicht zu zweifeln; es läßt sich aber über ihre Beziehungen zu den Anämien nichts Nützliches sagen, weil

genügende Untersuchungen fehlen, und die Hypoplasie doch erst auf dem Sektionstisch entdeckt werden kann. (Siehe S. 241.)

Man liest und hört noch von vielen anderen Formen von Blutarmut: Schulanämie, Wachstumsanämie, Entwicklungsanämie. Jedoch ist die angedeutete kausale Beziehung zu Schule, Wachstum und Entwicklung vollkommen unbewiesen. Daher lohnt es sich nicht, ein derartig hypothetisches Gebiet weiter zu betreten.

Vorgetäuschte Anämien (Pseudoanämien).

Sahli hat zuerst auf die Tatsache aufmerksam gemacht, daß viele sehr blaß aussehende Leute gar nicht anämisch sind. In der Tat kann nicht genug betont werden, daß Blässe und Anämie nicht identisch sind, und daß es ein grober Fehler ist, nur auf blasses Aussehen hin ohne Blutuntersuchung Eisen zu verordnen. Überaus häufig trifft man bei solchen Patienten dann normale und sogar erhöhte Hämoglobin- und Erythrocytenwerte. Die Blässe kann bedingt sein durch geringe Durchblutung der Haut bei niedrigem Blutdruck (Sahli), durch vasomotorische Momente (Blei, Nephritis, Neurosen[1]), durch Dicke oder geringe Transparenz der Haut, besonders auch durch geringe Entwicklung der Blutkapillaren im Gesicht bei Leuten, die sehr wenig an Luft und Sonne kommen. Jedem Beobachter wird in dieser Beziehung auffallen, welch starkes, oft erweitertes Kapillarnetz die Landarbeiter im Gegensatz zu den Städtern besitzen. Wahrscheinlich gehört auch die sog. Tropenanämie nach den Untersuchungen von Eykmann, Gryns zu den scheinbaren Anämien.

Natürlich muß auch eine Oligämie zu scheinbaren Anämien führen, aber bei dem minimalen positiven Wissen auf diesem Gebiete kann man auf Einzelheiten nicht weiter eingehen.

Die Einteilung der Anämien.

Die Einteilung der Anämien bietet große Schwierigkeiten und kann streng logisch überhaupt nicht durchgeführt werden; denn Anämie selbst ist keine Krankheit, sondern ein Symptom vieler Krankheiten. Es lassen sich hier weitgehende Parallelen mit dem Symptom Albuminurie ziehen. Wie uns Albuminurie als Zeichen gestörter Nierenfunktion erscheint, so ist Anämie ein Anzeichen insuffizienter Erythropoëse, mit der einzigen Ausnahme, daß bei den hämolytischen Formen wenigstens teilweise der ab-

[1] Siehe die eingehende Darstellung dieser Pseudoanämien bei Strauss.

normen Zerstörung eine sehr wichtige Rolle zukommt. Man kann daher logisch eigentlich nur reden von Anämien bei verschiedenen Krankheiten, nicht von verschiedenen Anämien schlechtweg.

Die älteren Einteilungen in Anämien infolge abnormer Zerstörung und infolge ungenügender Neubildung sind nicht mehr gut haltbar, weil die beiden biologischen Vorgänge zu sehr ineinander greifen.

Beliebt ist immer noch die Klassifikation in primäre selbständige und sekundäre Anämien, doch ist diese Einteilung nach bekannten und unbekannten Ursachen kaum mehr durchführbar. Einmal ist es ja einleuchtend, daß ein Symptom biologischen Ursprungs wie Anämie überhaupt nicht eigentlich primär auftreten kann, und daß das essentielle Auftreten nur ein scheinbares ist und der Unvollständigkeit unseres Wissens entstammt. Dann aber kennen wir bei der gleichen Anämie für einen Teil der Fälle die Ätiologie und für einen anderen Teil nicht oder besser gesagt, noch nicht. Die Einteilung nach diesem Prinzip würde dann eine höchst unnatürliche Zerreißung derselben Anämie zur Folge haben. So trifft man in der Tat die unbegreifliche Zerlegung der perniziösen Anämie in echte kryptogenetische daher primäre Anämie und in sekundäre Botriocephalusanämie, weil hier die Ursache klar zutage tritt, obwohl das klinische Bild, der Blutbefund und der Organbefund absolut identisch sind.

Die eigentlichen primären Anämien imponierten deshalb mit vollem Rechte als etwas Besonderes und Selbständiges, weil hier die gestörte Erythropoëse als die einzige oder doch als die wichtigste Organläsion in die Augen fällt. Unrichtig und unlogisch ist nur die Verbindung dieser Auffassung mit der Vorstellung eines primären Leidens, und das Fallenlassen einer Anämie als essentielle bei Erkennung ihrer Ursachen. Viel logischer ist die Teilung der Anämien in

I. primär myelogene und

II. sekundär myelogene Formen.

Bei der ersten Gruppe liegt von vornherein eine Knochenmarkskrankheit vor, vergleichbar der renalen Albuminurie bei Nierenkrankheiten; bei der zweiten Gruppe handelt es sich um eine Beeinflussung der Funktion des Knochenmarkes, der Erythropoëse, von außen her, durch Prozesse außerhalb des Knochenmarkes, die nur allmählich durch zu starke Anforderungen an das Organ dessen Leistungen herabsetzen oder schädigen, vergleichbar der nicht durch Nierenkrankheiten bedingten, symptomatischen Albuminurie.

Ich verzichte auf die weitere Darstellung, daß auch diese Einteilung große Schwierigkeiten bietet, gleichfalls nicht streng logisch durchgeführt werden kann, weil schließlich auch extramedulläre Affektionen bald und ausgedehnt das Knochenmark beeinflussen, und weil die Ursachen der

Knochenmarkskrankheiten schließlich doch auch extra myelogenen Ursprunges sind. Doch können wir auf dieser Basis die Anämien einteilen, ohne auf bekannte und unbekannte Ätiologie Rücksicht nehmen zu müssen.

I. Primär myelogene Anämien, eigentliche Krankheiten des Knochenmarkparenchyms: perniziöse Anämie, Chlorose.

II. Sekundär myelogene Anämien, Funktionsstörungen in der Erythropoëse bei Krankheiten außerhalb des Knochenmarkgewebes: Anämie bei Tuberkulose, bei malignen Tumoren, Infektionskrankheiten usw.

Der ersten Gruppe dürfen wir die Leukämien und Pseudoleukämien annähern, — als Störungen der Leukopoëse.

Diese Einteilung entspricht einer natürlichen Gliederung. Die strenge Gegenüberstellung hämatogener (hämolytischer) Anämien gegenüber den myelogenen halte ich nicht für zwingend. Schließlich entsteht eben bei beiden die Blutarmut durch die ungenügende Neubildung. Mithin kommen wir also doch wieder zu der alten Teilung in primäre und sekundäre Anämien, doch leitet uns jetzt nicht die Ätiologie, sondern die Art der Organläsion; aber es bleibt, wie ich schon eingangs gesagt habe, jede Einteilung bis zu einem gewissen Grade künstlich.

Von einem ganz anderen Gesichtspunkt aus kann man die Anämien nach der Art der Regeneration einteilen in

I. Anämien mit embryonalem Typus der Erythropoëse. Hierher perniziöse Anämie und gewisse Kinderanämien.

II. Anämien mit postembryonalem Typus der Erythropoëse: Chlorose, posthämorrh. Anämie, Carcinom-, Nephritis-, Ulcus- usw. Anämie. Der embryonale Typus ist gezeichnet durch Bildung abnorm großer und abnorm hämoglobinreicher Erythrocyten, durch das Erscheinen von Megalocyten, Megaloblasten und durch hohen Färbeindex. Die postembryonale normale Blutbildung läßt normalgroße, bei pathologischer Insuffizienz sehr gewöhnlich hämoglobinarme rote Blutkörperchen entstehen.

Tumoren des Knochenmarkes, gewisse experimentelle Vergiftungen, hohe Grade der Malaria- und Bleianämie können die Grenzen dieser Einteilung, immerhin nur in seltenen Fällen, etwas verwischen. Hier entscheidet das Prävalieren des Typus. Es ist leicht verständlich, daß beide Typen auch nebeneinander existieren können, zumal sie nach unserer Auffassung (siehe S. 83) prinzipiell nicht absolut scharf getrennt sind.

Obwohl schließlich alle Einteilungsprinzipien nicht unanfechtbar erscheinen, so sind diese Erörterungen doch nicht zwecklos. Sie verschaffen einen ausgezeichneten Einblick in das Wesen der verschiedenen Anämien und geben doch eine große Anzahl wichtiger Gesichtspunkte wieder.

Die Beziehungen der Anämien zur Leukopoëse.

Es ist von vornherein einleuchtend, daß bei vielen Formen von Blutarmut die Knochenmarksfunktion als ganzes, nicht nur die Erythropoëse in den Bann der Krankheit hineingezogen wird. So sehen wir bei der perniziösen Anämie eine sehr schwere Störung der Granulocytenbildung, bei vielen sekundären Anämien eine gleichzeitige Reizung der Leukopoëse, die nach den Ursachen sehr verschieden ausfällt, wie das unten im speziellen auseinandergesetzt werden soll. Eine Anämie verläuft aber fast stets ohne irgend nennenswerte Beeinflussung der Leukocytenbildung, und das ist die Chlorose. Die Auffassung liegt nahe, daß das Wesen der Chlorose in einer isolierten Störung der Erythropoëse zu suchen ist.

Die posthämorrhagische Anämie.

Schon bei der Genese der Anämien sind viele Veränderungen des Blutes infolge erheblicher Blutverluste besprochen worden. Hier sollen nur die Erscheinungen, die Blut und Blutbildungsorgane im Verlauf dieser Anämie geben, Besprechung finden. Auf die klinischen Allgemeinerscheinungen darf ich wohl verzichten, da sie ins Gebiet der allgemeinen Pathologie gehören und auch nicht unwesentlich vom Grundleiden abhängig sind.

Zunächst steigert sich während einer Blutung in sehr deutlicher Weise die Gerinnungsfähigkeit des Blutes, indem die letzten Blutmengen überraschend schnell koagulieren. Eine weitere zweckmäßige Einrichtung liegt im Bau des Knochenmarkes, dessen ausführende Venen so fein sind, daß ein rasches Abfließen des Blutes nicht eintritt. Das Mark hält also so weit als möglich den Ersatz zurück. Durch die austretende Blutmenge ist zunächst ein gewisser Grad von Oligämie entstanden. Dieser für den Körper nicht zuträgliche Zustand wird allmählich durch Einströmen von Gewebsflüssigkeit überwunden; doch dauert dieser Vorgang oft längere Zeit. Es kommt also zu hydrämischen Zuständen. Die Verwässerung des Blutes betrifft in erster Linie das Blutplasma; eine Quellung der roten Blutkörperchen ist zwar auch oft wahrnehmbar, aber an Bedeutung doch weit geringer. Durch die Hydrämie sinken Hämoglobin und Erythrocytenwerte in der Raumeinheit parallel, der Färbeindex bleibt gleich wie vor der Blutung, beim sonst Gesunden also = 1,0. Das Knochenmark wirft nun allmählich die vollentwickelten, zum Abschub bereiten roten Zellen in die Blutbahn; doch kommt das in der Raumeinheit nicht zur Geltung, weil die noch mehrere Tage lang beständig einströmende Gewebsflüssigkeit diesen Zuwachs para-

lysiert und weil wohl auch ein, sicherlich nur geringer, Teil der Erythrocyten infolge der Quellung zugrunde geht.

Jetzt beginnt die Periode der Regeneration. Der Blutverlust ist ein kräftiger plastischer Reiz. Das Markgewebe dehnt sich auf Kosten des Fettmarkes aus. Neue Knochenbezirke enthalten Zellmark, kernhaltige Erythrocyten und Mitosen sind häufig. Bei stürmischer Regeneration erscheinen sogar Normoblasten im Blute, gewöhnlich am 2. oder 3. Tag nach der Blutung. Bei zahlreicher Anwesenheit derselben spricht man von Blutkrisen. Gleichzeitig hat auch das leukoblastische Gewebe im Knochenmark eine neue stärkere Zunahme erfahren. Es verrät sich dieser Vorgang durch eine posthämorrhagische neutrophile Leukocytose. Nicht selten und mitunter sogar in ansehnlicher Zahl sind Myelocyten im Blute vorhanden. Aber auch sonst sind jugendliche Elemente reichlich. Unter den roten Zellen tauchen häufig viele polychromatische ganz zweifellos junge Elemente auf. Die basophile Punktierung, ein pathologisches Regenerationsphänomen, kommt bei Blutungen nach außen nur selten vor, reichlich aber findet sie sie sich bei inneren Blutungen, bei denen Hämoglobin resorbiert wird. Es dauert aber einige Tage bis solche Zellen häufig werden. Als unreife Leukocytenformen sieht man Neutrophile mit wenig gelapptem, chromatinarmen Kern und relativ stark basophilem Protoplasmanetzwerk. Die Leukocytose und die pathologischen Formen verschwinden bald wieder. Die Zahl der Blutplättchen erfährt eine ansehnliche Steigerung. Führt eine intensive Blutung zu sehr starker Anämie, so wird man Poikilo- und Mikrocyten nicht vermissen.

Von der Zeit dieser Reaktionserscheinungen an beginnt jetzt durch die neue Zellzufuhr die Zahl der Erythrocyten anzusteigen; mit ihnen wächst der Hämoglobinwert; aber höchst bemerkenswerterweise hält das Hämoglobin nicht vollkommen Schritt, sondern bleibt ansehnlich zurück. Es kommt jetzt erst nachträglich zu einer oft sehr lange dauernden Erniedrigung des Färbeindex. Der Grad dieser Herabsetzung entspricht der Intensität der Blutung.

Diese Verminderung des Färbeindex ist die Folge einer abnorm niedrigen Ausstattung der jungen Erythrocyten mit Hämoglobin. Das Knochenmark vermag dem allzu starken Bedürfnis nicht mit der Lieferung vollständig vollwertiger Zellen zu entsprechen, aber mit der Ausgleichung des Verlustes kommen allmählich auch wieder immer mehr der Norm genäherte Zellen.

Dieses reine Bild der posthämorrhagischen Anämie erfährt natürlich tiefgehende Modifikationen, wenn die Blutung durch eine schon länger bestehende Krankheit bedingt ist. Die volle Regeneration wird dann ganz besonders auf sich warten lassen, und im Blutbilde können kombinierte Einflüsse auf die Knochenmarksfunktion zutage treten.

Für die Diagnose einer latenten inneren Blutung kann eine einmalige Untersuchung begreiflicherweise kaum entscheidend ausfallen. Dagegen können mehrere Prüfungen des Blutbildes die allerwichtigsten Anhaltspunkte herbeischaffen.

Der Grad einer posthämorrhagischen Anämie kann ein außerordentlich bedeutender werden. GRAWITZ erwähnt eine Beobachtung von Ulcus ventriculi mit nur 400 000 Erythrocyten, darunter Normoblasten und Megalblasten. Dies ist wohl weitaus die größte Erniedrigung der R.-Zahl bei Blutungen, die in der Literatur verzeichnet ist. STRAUSS und ROHNSTEIN berichten über Hämorrhoidalblutungen, die eine Anämie von 30% Hämoglobin, 2 640 000 R. und 40 000 L. erzeugt hatten. Auf weitere besonders hochgradige Formen komme ich später zurück.

Trotzdem gewisse Erscheinungen der perniziösen Anämie im Blutbefunde solch ganz schwerer Blutungsanämien (vor allem Megaloblasten) vorhanden sind, so weicht das Gesamtbild doch durch den niedrigen F.-I. und die hohe Leukocytose so wesentlich ab, daß ich keinen Fall der Literatur trotz speziellem genauen Durchsuchen gefunden habe, in dem ich nach dem Blutbilde eine BIERMERsche Anämie diagnostiziert hätte.

Wichtigere Literaturangaben über Anämien im allgemeinen.[1]

ABDERHALDEN, Zeitschr. f. Biologie. Bd. 39. (Eisen- u. Blutbildung.) — BAELZ, Berl. kl. W. 1883. Nr. 16. Parasiten. — BECQUEREL u. RODIER, Erlangen 1845. Zusammensetzung des Blutes. — BETTMANN, Zieglers Beitr. Bd. 23. 1898 u. Habilitationsschrift Heidelberg 1897. Arsen. — BIERFREUND, Arch. f. kl. Chir. Bd. 41. 1891. Wiederersatz d. Blutes. — BIERNACKI, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 24. 1894 Chemie. — CLOETTA, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 38 u. 44. Eisen. — DUNIN, Volkmanns kl. Vorträge, N. F. Nr. 135. — EHRLICH, Farben analyt. Untersuchungen usw. Berlin 1891. — EYKMANN, Virch. Arch. Bd. 140. 1895. Tropenanämie. — GRAWITZ, Berl. kl. W. 1895. Nr. 48. Klinische Pathologie des Blutes, III. Auflage. — GRYNS, Virch. Arch. Bd. 139. 1895. Tropenanämie. — HAMMERSCHLAG, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 21. 1892. Hydrämie. — v. HÖSSLIN, Münch. m. W. 1890. Zeitschr. f. Biolog. 1882. Bd. 18. Ungenügende Ernährung u. Eisenmangel. — KIESERITZKY, Deutsche Ärzte-Zeitung. 1902. Id. — LÖWENTHAL, Deutsche m. W. 1902. Witterungseinflüsse. — LUCIANI, Das Hungern. Übersetzg. v. Fränkel 1890. — MÜLLER, FR., MUNK, SENATOR, ZUNTZ, LEHMANN, Virch. Arch. Bd. 131. 1893. Hunger. — PANUM, Virch. Arch. Bd. 29. 1864. Inanition. — PLEHN, Deutsche m. W. 1899. Tropenanämie. — SAHLI, Corr.-Bl. f. Schweizer Ärzte. 1886. Pseudoanämie. — SCHÖNENBERGER, I.-D. Berlin 1898. Einfluß d. Lichtes. — v. STARK, Jahrb. f. Kinderh. 1900. Bd. 52. Schulanämie. — STRAUSS, Berl. kl. W. 1907. Nr. 19. Pseudoanämie. — VOIT, Zeitschr. f. Biologie. 1866. Bd. 2 u. 1894, Bd. 30. Inanition.

[1] Viele in diesem Kapitel nur kurz berührte Fragen finden in späteren Abschnitten eine eingehendere Besprechung.

Die Chlorose.

Wie v. Noorden in seiner Monographie der Bleichsucht hervorhebt, kann eine Definition der Chlorose so lange nicht gegeben werden, als wir über das Wesen dieser Krankheit nicht genügend orientiert sind. Statt einer Definition muß deshalb der Inhalt des Begriffes Chlorose dargelegt, und damit das Gemeinsame und Trennende gegenüber anderen Anämien gezeichnet werden, um die Definition zu ersetzen.

Unter Chlorose versteht man eine klinische Krankheitseinheit, eine wirkliche Krankheit, nicht bloß ein Symptom, wie etwa die Anämie bei Carcinom.

Die Chlorose ist charakterisiert

1. durch ihr ausschließliches Vorkommen beim weiblichen Geschlechte;

2. durch ihre Entstehung zur Zeit der Pubertät, mit der Tendenz zu Rezidiven in späteren Jahren;

3. durch ihre anscheinend spontane Entwicklung. Jedenfalls besteht ein grobes Mißverhältnis zu den angeschuldigten banalen Ursachen, so daß man eher an auslösende Momente bei einer schon vorhandenen Disposition als an wirkliche Ursachen denken muß;

4. durch vollständiges Fehlen toxischer Momente im Gegensatz zu fast allen anderen Anämien, daher gewöhnlich auch keine Abmagerung und keine Reduktion des Serumeiweißes;

5. durch einen Blutbefund, der in erster Linie als Insuffizienz der Erythropoëse, ganz speziell der Hämoglobinbildung aufgefaßt werden muß, so daß man außerordentlich zu der Annahme gedrängt wird, es müsse ungenügende Neubildung vorliegen.

Es kann nicht genügend betont werden, daß erst alle diese Momente zusammen die Diagnose Chlorose erlauben. Ganz besonders unstatthaft ist es, etwa nur aus dem Blutbefunde einen Schluß zu ziehen; denn ein pathognomonisches, an sich allein beweisendes Blutbild für die Chlorose gibt es absolut nicht. Sehr viele andere Krankheiten, wie Tuberkulose, Carcinom können einen durchaus ähnlichen oder gleichen Blutbefund erzeugen; sie schädigen ebenso in erster Linie die Ausbildung vollhämoglobinwertiger roter Blutkörperchen und tangieren die Leukocytenbildung nicht oder doch nur geringfügig. Wenn man also nicht von einem pathognomonischen Blutbilde sprechen darf, so handelt es sich immerhin doch um einen typischen, das heißt regelmäßigen Befund, so daß man wenigstens mit vollem Rechte behaupten kann, es ist eine Anämie keine Chlorose, die nicht den typischen Blutstatus ergibt. Ob nun in der Tat Chlorose vorliegt, darüber muß der ganze klinische Befund entscheiden. Man muß Chlorose

klinisch aus den Symptomen diagnostizieren; die Blutuntersuchung ergibt nur den Grad der Bleichsucht und ein allerdings wichtiges Symptom.

Was nun die weiteren klinischen Kriterien betrifft, so muß mit Entschiedenheit daran festgehalten werden, daß Chlorose beim männlichen Geschlechte nicht vorkommt oder doch wenigstens bisher niemals auch nur halbwegs wissenschaftlich nachgewiesen wurde. So betonen hervorragende Autoren, z. B. gerade v. Noorden, daß sie bisher noch nie in den Fall gekommen seien, eine männliche Chlorose als wahrscheinlich zu diagnostizieren; stets hätte die Annahme einer anderen Anämie viel näher gelegen. Mit dieser Erfahrung deckt sich die meinige; denn trotz speziellem Suchen nach der Chlorosis virilis konnte ich auch nicht ein einziges Mal eine der Kritik standhaltende Beobachtung machen. Gewöhnlich waren die jungen Leute, welche für männliche Chlorosen gehalten wurden, nicht einmal anämisch (Pseudoanämie), sondern nur blaß, bei 100—120% Hämoglobin. Hayem, der zwar männliche Chlorose annimmt, betont, daß es sich zuweilen um Sexualneurastheniker[1] handle; aber es ist ihm nicht entgangen, daß solche Chlorosen doch einen anderen Verlauf aufweisen, besonders, daß sie ohne Eisen geheilt werden, während er selbst doch dem Eisen eine spezifische Wirkung zuschreibt.

Evident ist ferner die Entstehung der Bleichsucht in der Zeit der Pubertät, besonders zwischen dem 16. und 20. Lebensjahr. Ungemein häufig rezidiviert die Krankheit in den folgenden Jahren, so daß das Leiden oft auch später, sogar nach dem 30. Jahre und selbst in schweren Formen noch konstatiert wird; aber wohl stets ergibt eine sorgfältige Anamnese, daß der erste Anfall schon weit zurückliegt, mithin zwar nicht das Vorkommen, wohl aber die Entstehung auf das Pubertätsalter fällt.

Viele Chlorosen entstehen anscheinend völlig spontan; häufiger allerdings werden irgendwelche Schädlichkeiten angeschuldigt; aber diese sind so banaler Natur, kommen so vielfach vor, ohne Chlorose zu erzeugen, wie Kummer und Sorge, schlechte Wohnung, ungenügende Nahrung, daß ein kritischer Arzt darin niemals die wahre Ursache des Leidens erblicken kann. Wenn derartige Momente überhaupt eine Beziehung zum Ausbruch der Chlorose besitzen, so sind sie sicherlich nur auslösende Faktoren bei einer schon vorhandenen latenten Disposition. Es gibt wohl überhaupt kaum eine zweite Krankheit, bei der man so sehr immer und immer wieder auf die Disposition als Hauptfaktor zurückkommt wie gerade bei der Chlorose. Bei der Besprechung der angeschuldigten Ursachen werden wir dieser Frage näher treten.

---

[1] Diese Patienten sind in der Tat meist auffällig blaß, oft aber gar nicht anämisch. Wenn indessen Blutarmut vorliegt, so ist sie nur mäßig, und das klinische Bild hat keine nähere Verwandtschaft mit Chlorose, die durchaus ausgeschlossen ist.

Als besonders wichtig möchte ich ferner ansehen, daß bei Chlorose die Wirkung irgendwelcher Toxine auf den Stoffwechsel, auf den Eiweißbestand des Organismus und damit auf die allgemeine Ernährung nicht bewiesen, ja ganz und gar nicht wahrscheinlich ist. Damit erhält diese Art der Blutkrankheit eine Sonderstellung gegenüber fast allen anderen Anämien.

Ursachen der Chlorose.

Wenn man sich vertieft in all jene Theorien über den Ursprung der Bleichsucht, die bald als Spekulationen ohne irgend welchen wissenschaftlichen Wert, bald als geistreiche Hypothesen aufgestellt worden sind, so gelangt man, wenn die letzte dieser Theorien als unbefriedigend beiseite gelegt worden ist, zu einem vollständigen Ignoramus. Eine Menge dieser Erklärungsversuche beruht auf vollständig falschen Voraussetzungen. Wir werden sie nur ganz kurz erwähnen. Viele andere angeschuldigte Momente sind überaus häufig, ganz banal und „machen" Chlorose nur in einem geringen Prozentsatz der Fälle; ja es fällt nicht schwer, sofort Patienten zu erwähnen, bei denen dieselbe „Ursache" in viel höherer Potenz vorhanden ist, ohne daß auch nur eine Andeutung von Chlorose sich eingestellt hätte. Da kann man sich allerdings hinter den Begriff der Disposition verschanzen, womit freilich viele Schwierigkeiten beseitigt sind; aber über das Unbefriedigende dieser Erklärung darf man sich doch nicht hinwegtäuschen. Gleichwohl scheint es vorläufig einen anderen Ausweg in dieser Frage nicht zu geben. Ich für mich bin durchaus der Meinung, daß eine Disposition angenommen werden muß; besonders dürfte das familiäre Vorkommen dafür zeugen, das oft in ausgesprochenster Weise getroffen wird.

Diese Disposition kann vielleicht gesteigert werden durch gewisse Schädlichkeiten, wie ungünstige und besonders unzweckmäßige Ernährung, beengende Kleidung, körperliche Überanstrengung, z. B. bei Dienstboten, Entbehrung von Licht und frischer Luft, und namentlich auch durch psychische Momente der verschiedensten Art. Hayem bemerkt, daß auf dem Lande fast nur diejenigen krank werden, die in den Häusern arbeiten. So richtig das im allgemeinen ist, so kenne ich doch davon sehr bemerkenswerte Ausnahmen. So ist eben immer und immer zu sagen, daß Chlorose auch in den wohlhabendsten Kreisen, in den günstigsten hygienischen Verhältnissen, auf dem Lande wie in der Stadt, in den Alpen gerade so gut wie in den Niederungen vorkommt, so daß selbst der disponierende Einfluß all dieser Schädlichkeiten nicht besonders hoch gewertet werden kann.

Symptome.

Zu den Frühsymptomen der Chlorose gehört in erster Linie eine ungewöhnlich schnelle Ermüdung und eine bedeutende Steigerung des Schlafbedürfnisses. Es ist in hohem Grade charakteristisch, daß die Patientinnen am Morgen nach langem, vollkommen ununterbrochenem Schlafe nicht frisch und gestärkt erwachen, sondern noch den ganzen Vormittag sehr leicht wieder einschlafen könnten. Erst im Laufe des Nachmittags und besonders gegen Abend schwindet dieses Schlafbedürfnis. Zunächst hat das Aussehen dieser Kranken wenig gelitten. Eine auffallende Blässe ist noch nicht vorhanden, und genaue Blutuntersuchungen ergeben, trotz vollkommen ausgeprägten chlorotischen Beschwerden, Hämoglobinwerte, die häufig 80%, ja sogar 90% betragen können, mithin nahezu normal sind.

Diese Erfahrungen könnten dafür sprechen, daß die Blutveränderungen eher sekundärer Natur sind; allein der prompte Erfolg der Eisentherapie auch bei diesen unerheblichen Graden von Anämie zeugt doch offenbar wieder dafür, daß die Symptome gleichwohl in enge Beziehung zur Blutbildung zu bringen sind.

Zunächst treten solche Patientinnen mit geringer Hämoglobinabnahme nur selten in Behandlung. Die Chlorose nimmt daher langsam oder auch rasch an Intensität zu, und die Beschwerden werden mehr und mehr ausgesprochen. Die Hauptklagen der Kranken sind alsdann folgende: Große Müdigkeit, rasche Erschöpfung, Kopfweh, Atemnot bei körperlicher Anstrengung, z. B. beim Treppensteigen, Herzklopfen, Seitenstechen, und fast regelmäßig kommen auch Störungen der Menstruation vor, wobei Schwächerwerden oder Versagen der Menses entschieden viel häufiger beobachtet wird, als starker Blutverlust. Dyspeptische Symptome und Obstipation sind gleichfalls häufig.

Infolge der Krankheit werden viele Kranke außerordentlich schlaff, verrichten ihre Arbeit nur mit Mühe und Unlust, obwohl psychische Faktoren imstande sind, alle Hemmungen zu überwinden. Als bekanntestes Beispiel dafür ist die Tatsache zu erwähnen, daß viele Chlorotische stundenlang an einem Ball tanzen und dabei gewaltige körperliche Leistungen aufweisen können, ohne nachher besonders große Erschöpfung zu zeigen.

Das Aussehen der Patientinnen in den hier geschilderten mittelstarken Formen der Chlorose ist zumeist ein blasses. Ganz besonders sind Lippen und Schleimhäute sehr blaß geworden; aber gewöhnlich ist auch die Farbe der Wangen bleich. Dieser Farbenton ist bei reiner Chlorose ein Alabasterweiß und kontrastiert mit dem oft gelblichen Aussehen der Kranken mit perniziösen oder sekundären Anämien. Manchmal freilich wird die Hautfarbe blaß-gelblich, nur sehr selten blaß-grünlich.

Gelegentlich kommen auch sogenannte „blühende“ Chlorosen vor. Die Wangen behalten wegen lebhaften Spieles der Vasomotoren eine auffallend frischrote Färbung, und nur die Lippen und Schleimhäute deuten zunächst auf eine Blutverschlechterung hin.

In den schweren Formen der Chlorose sind alle die geschilderten Symptome noch stärker ausgesprochen, insbesondere die hochgradige Blässe, die Apathie, die Muskelermüdung.

Öfters treten Erscheinungen von Hirnanämie auf: Kopfweh, Flimmern vor den Augen, Ohrensausen, Schwindel und Ohnmachtsanfälle. Es bilden sich Ödeme aus und besonders machen sich in diesen schweren Formen Magenbeschwerden bemerkbar, Appetitlosigkeit, Druck, Aufstoßen, Sodbrennen.

Bei der Untersuchung der Kranken fällt die Blässe der Haut und der Schleimhäute in die Augen. Oft trifft man Ödeme der Knöchelgegend, nur in schweren Fällen auch der Lider; nie kommen aber stark verbreitete Ödeme vor. Abnorme Pigmentationen sind selten, am ehesten beobachtet man Chloasma. Purpuraflecken werden stets vermißt oder stehen sicherlich in keiner Beziehung zur Chlorose. Acne dagegen ist eine häufige Komplikation.

Die Psyche der Patientinnen ist in sehr vielen Fällen vollkommen normal, insbesondere in jenen Schichten der Bevölkerung, in denen körperliche Arbeit den Gedankenkreis fast den ganzen Tag beherrscht. In wohlhabenden Kreisen dagegen finden sich bei jungen Mädchen und Frauen oft nervöse und hysterische Beschwerden; doch entsprechen dieselben keineswegs dem Grade der Anämie und sind bei nicht Chlorotischen ebenso häufig. Daß ausgesprochene Hysterie sich vielfach bei Bleichsucht findet, ist kein Wunder; denn beide Krankheiten befallen in erster Linie das weibliche Geschlecht und die Pubertätsjahre. Wie HAYEM schreibt, disponieren Alter und Geschlecht schon genug zur Hysterie.

Daß jede Krankheit einzelne Symptome der Hysterie steigern kann, ist gewiß zuzugeben; aber das kommt nicht nur bei Chlorose vor. Mit Entschiedenheit ist daher jene Auffassung zurückzuweisen, die in der Chlorose nichts anderes als eine Neurose sehen will.

Ich habe in den letzten Jahren über zweihundert russische Damen behandelt, die gewöhnlich „wegen Bleichsucht“ mich aufsuchten. Zumeist handelte es sich um Studierende, die vielfach ein ganz unhygienisches Leben führten, bis in alle Nacht hinein und weit über ihre Kräfte geistig arbeiteten, und dabei oft sich vollkommen ungenügend ernährten. Einzelne derselben hatten direkt Not gelitten oder längere Untersuchungshaft überstanden. Daß psychische Faktoren das Allgemeinbefinden gewöhnlich außerordentlich getrübt hatten, ist zur Zeit der russischen Revolution wohl nicht nötig weiter auszuführen. Es handelte sich also nahezu um eine Konstellation aller jener für die Auslösung der Chlorose angesprochener Momente. Gleichwohl traf ich bei Blutuntersuchungen nur drei Chlorosen und lag zumeist geistige

Übermüdung oder Erschöpfung vor. Durch diese Erfahrung bin ich natürlich dazu gekommen, alle jene für die Entstehung der Chlorose angeschuldigten Faktoren sehr gering einzuschätzen.

Unter den Störungen im Gebiet der Sinnesorgane dominieren die Beschwerden der Augen. Flimmern, Schwarzsehen wurden bereits schon unter den Klagen der Patienten erwähnt. Akkomodationsschwäche, rasche Ermüdung beim Lesen ist häufig vorhanden. Die Retina ist blaß, und das charakteristische ist die Durchsichtigkeit der Blutgefäße und das deutliche Hervortreten der Gefäßwandungen. Manche spezielle Publikationen (Hirschberg, Saundby and Eales, Dieballa (hier Literatur!) erwähnen das Vorkommen von Neuritis und Neuroretinitis bei Chlorose, mit oder ohne Blutungen in der Retina. Prof. Haab hat wiederholt Thrombosen der Netzhautgefäße gesehen, und in zwei dieser Beobachtungen konnte ich den charakteristischen Blutbefund einer mittelhochgradigen Chlorose konstatieren.

Der Respirationsapparat zeigt oft eine oberflächliche und etwas beschleunigte Atmung. Früher hielt man die Entstehung der Lungentuberkulose auf dem Boden der Chlorose für häufig. Höchst wahrscheinlich besteht indessen kein innerer Zusammenhang, sondern nur eine Kombination zweier voneinander unabhängiger Leiden.

Am Zirkulationsapparat fehlen deutliche Störungen wohl nie. Zunächst ist das Spiel der Vasomotoren ein sehr wechselndes, und finden sich öfters auch eigentliche Angiospasmen, kalte Hände und Füße, sog. halbtote Finger. Frostbeulen sind kaum häufiger als bei Patienten des gleichen Alters ohne Chlorose.

An den Venen ist ein sehr starkes Sausen an den Halsgefäßen (selten an der V. cruralis) sehr häufig und auch bei gerader Haltung des Kopfes vorhanden. Es gibt indessen einige Prozente aller Beobachtungen, in denen Venensausen ganz fehlt. Gerade diese Tatsache bereitet der Erklärung des Phänomens große Schwierigkeiten. Sonst ist wohl in erster Linie an schnellere Zirkulation infolge von Viscositätsabnahme zu denken; denn für die Annahme einer verminderten Füllung der Gefäße fehlt jeder Anhaltspunkt.

Von zahlreichen Autoren wird das Auftreten von Thrombosen bei Chlorose hervorgehoben. Gewöhnlich ist eine untere Extremität befallen, selten der Arm oder gar ein Hirnsinus. Die Komplikation ist besonders zu fürchten, wenn neben Chlorose noch ein anderes Leiden vorhanden ist, z. B. sah ich mehrfach bei der Kombination absolut sicherer Chlorose mit leichter Tuberkulose das Auftreten der Thrombose. Durch Chlorose wird unzweifelhaft das Zustandekommen von Thrombosen besonders begünstigt. In der Regel heilen diese unangenehmen Komplikationen selbst bei erheblicher Ausdehnung; wiederholt wird aber das Vorkommen tödlicher Lungenembolie in der Literatur berichtet (ebenso in eig. B.).

Der Puls ist infolge geringer Gefäßspannung zumeist voll, weich und dichrot. Aus der gleichen Ursache kommt es mitunter zu Kapillarpuls und zu Doppelton an der Cruralis.

Der Blutdruck ist gewöhnlich herabgesetzt.

Außer Herzklopfen ergibt die Untersuchung des Herzens in den schweren Formen Vergrößerung der Dämpfungsfigur und nahezu immer das Vorhandensein systolischer accidenteller Geräusche an Pulmonalis und Herzspitze.

Eine eigentliche relative Mitralinsuffizienz gehört zu den Seltenheiten und sehr häufig ist die große Herzdämpfung durch Hochstand des Zwerchfells und durch größere Freilegung des Herzens infolge von Retraktion der Lungenränder (lauter 1. und 2. Pulmonalton) wegen oberflächlicher Atmung zu erklären.

Die Störungen des Verdauungsapparates haben eine große Zahl von Untersuchungen und viele theoretische Erörterungen gezeitigt. Obwohl zwar eine Einigung noch nicht erreicht ist, scheint doch folgendes festzustehen. Eine Gastroptosis kommt bei Chlorose öfters vor, hängt von unzweckmäßiger Bekleidung (Korsett) ab, wird aber ebenso oft bei Nichtbleichsüchtigen getroffen, kann daher gewiß nicht als Ursache der Chlorose in Frage kommen.

Eine abnorme Atonie im Sinne einer Verminderung der Motilität gehört nicht zur reinen Chlorose, wohl aber bedingt manchmal eine gewisse Schlaffheit der Magenwand das Entstehen von Plätschergeräuschen.

In der Sekretion sind Anomalien häufig, und zwar findet sich zumeist Hyperacidität, oft beträchtlichen Grades. Nach den neuen Untersuchungen von Arneth geht die Steigerung der HCl-Bildung dem Grade der Chlorose parallel.

Obstipation trifft man bei Chlorose kaum häufiger als bei Frauen und Mädchen gleicher Alterstufe überhaupt.

Mitunter, aber keineswegs häufig, ist die Milz etwas vergrößert. v. Noorden konstatierte dagegen eine entschiedene Vergrößerung bei schwerer Chlorose in fast der Hälfte der Fälle.

An den Genitalorganen sind bei Chlorotischen Entwicklungsstörungen von Stieda in hohem Prozentsatz der Fälle nachgewiesen worden, etwa 3mal häufiger als bei Gesunden. Er konstatierte Annäherungen an den kindlichen Typus des Beckens, mangelhafte Entwicklung der äußeren Genitalien, Uterus infantilis, kleine Ovarien und mangelhaft entwickelte Brüste. Indessen hält Stieda die Veränderungen nicht als Ursachen der Chlorose, sondern als koordinierte Degenerationszeichen.

Die Menstruation ist gewöhnlich abgeschwächt und fehlt bei den schweren Formen der Bleichsucht; weitaus seltener besteht Dysmenorrhoe.

Fluor albus ist sehr oft bei Chlorose vorhanden.

Der Urin ist gewöhnlich hell, nur bei schweren Formen auch dunkler, seine Menge ist gesteigert. Eiweiß und Zucker fehlen. Genaue Untersuchungen auf die Indikanmengen ergeben keine Steigerung. Quantitative Urobilinbestimmungen (STRAUSS) lieferten stets niedrige Werte. Die Harnsäure erfährt keine Steigerung; der Harnstoff wird in normaler oder etwas gesteigerter Menge gefunden.

Stoffwechselversuche lassen den Eiweißumsatz als normal erscheinen. Für die Annahme gesteigerter Darmfäulnis fehlen alle Anhaltspunkte. Die Eisenausscheidung im Harn ist nicht vermehrt, und aus allen Ermittlungen von chemischer Seite muß der Schluß gezogen werden, daß eine Steigerung des Hämoglobinzerfalles durchaus unwahrscheinlich ist.

Der Ernährungszustand der Patienten leidet durch die Chlorose an sich nicht, und häufig wird beträchtliches Fettpolster getroffen. Freilich kommen manche Kranke durch ungeeignete Nahrung und Appetitverlust herunter; es gelingt aber leicht, wieder das frühere Körpergewicht zu erreichen.

Fieber mäßigen Grades wird bei Bleichsucht nicht allzu selten konstatiert, ohne daß irgend welche Komplikationen entdeckt werden könnten. Die Ursache dieser Temperatursteigerungen ist völlig unaufgeklärt.

DAS BLUT BEI CHLOROSE.

1. In leichten Fällen von klinisch exquisiter Chlorose finde ich, wie schon vorher LAACHE Hämoglobin und Erythrocytenwerte normal oder doch nur so minimal reduziert gegenüber den als Norm geltenden Werten, wie es im Bereich der nicht ganz unbedeutenden physiologischen Schwankungen liegt. Man ermittelt dann Blutkörperchen zwischen 4 500 000 und 5 000 000 und Hämoglobin 90—100% (SAHLIS Hämometer corr.).

2. In mittelschweren Affektionen sinkt der Hämoglobinwert erheblicher, z. B. auf 60—50%, die Blutkörperchenzahl bleibt normal oder doch ca. 4 000 000. Es handelt sich also um ausgesprochene Erniedrigung des Färbeindex.

3. In schweren Chlorosen gehen die Zahlen für Hämoglobin und Erythrocyten noch viel tiefer, auf 20—30% und 1 500 000 und 2 000 000. Der Färbeindex bleibt tief.

4. Für die allerschwersten Formen der Bleichsucht, wie sie aber unzweifelhaft zu den großen Seltenheiten gehören, sind die Zahlen bis auf 10% Hämoglobin und 1 400 000 R. herabgesetzt gefunden worden (ARNETH), oder 12% Hämoglobin und 1 600 000 R. (WEINBERGER). HAYEM berichtet über eine Beobachtung mit 1 660 000 R. und 0,36 F.-I., und über eine andere mit gar nur 937 000 R. und 0,85 F.-I. Bei der

Besserung sank in diesem Falle der F.-I. zunächst bis 0,63! (vollkommener Gegensatz zur perniziösen Anämie!).

Manche Autoren wollten früher jene Erkrankungen, in denen der R.-Wert erheblich reduziert ist, nicht als reine Chlorosen gelten lassen, und nahmen anämisierende Einflüsse, insbesondere Blutungen, als Ursache an. Diese Ansicht ist indessen heute auf Grund eines sehr großen Beobachtungsmateriales nicht mehr haltbar. Es gibt unzweifelhaft unkomplizierte schwere Chlorosen mit starker Blutkörperchenabnahme.

Es gehört mithin zu den charakteristischen Erscheinungen der Chlorose, daß der Färbeindex erheblich und konstant erniedrigt ist. Davon bilden wohl nur jene Fälle leichtester Anämie eine Ausnahme.

Selbstverständlich ist morphologisch an den roten Blutkörperchen (siehe Tafel VII, Fig. 1) die Verminderung des Hämoglobins im ungefärbten wie im gefärbten Präparate aufs deutlichste zu bemerken, indem man blasse Scheiben sieht, deren hämoglobinarme Delle sehr stark ausgeprägt ist. Es färbt sich häufig nur die Randzone im Hämoglobinfarbenton, hier und da aber auch einmal die zentrale Partie, die dann mit der peripheren durch eine hämoglobinreichere Brücke in Verbindung steht.

Die Größe der R. weist beträchtliche Schwankungen auf, indem namentlich kleinere und kleine Erythrocyten häufig auftreten; indessen kann man einzelne größere Formen (bis gegen 12 μ) auch herausfinden. Eigentliche Megalocyten sind dies aber deshalb nicht, weil man sofort an der schwachen Hämoglobinfarbe dieser Zellen die Entstehung dieser Gebilde durch Plasmaimbibition, mithin durch Quellung erkennen kann.

In den schwereren Formen der Bleichsucht ist eine erhebliche Poikilocytose die Regel; doch bedenke man stets, wie sehr der Grad dieser Alteration von der technischen Darstellung des Präparates (Druck!) abhängig ist.

Polychromasie der Zellen ist recht häufig und in den verschiedensten Graden vorhanden. Manchmal finde ich in diesen Zellen jene äußerst kleinen, mit Giemsa leuchtend rot gefärbten Doppelkörner, die von Nissle als Zentrosomen gedeutet worden sind.

Basophile Granulation der Blutkörperchen ist in den schweren Graden der Bleichsucht häufig und gehört zur reinen Chlorose. Es geht absolut nicht an, diese Veränderung auf Komplikationen zurückzuführen.

Kernhaltige Erythrocyten werden nur seltener, besonders bei der Besserung stärkerer Anämie gefunden. Stets sind es Normoblasten.

Abgesehen von einigen unsicheren älteren Angaben über das Vorkommen von Megaloblasten gibt einzig Arneth Megaloblasten für ganz schwere Fälle von Chlorose an!

Bei so enorm hochgradigen Anämien, die für die Bleichsucht indessen große Seltenheiten darstellen, kann man freilich öfters neben zahlreichen Normoblasten einzelne Megaloblasten auffinden. Gegen ein irgendwie stärkeres Hervortreten des embryonalen Regenerationstypus zeugt aber die starke Erniedrigung des Färbeindex.

Die Leukocyten werden in der großen Mehrzahl der Fälle von der Krankheit nicht oder nur unbedeutend berührt. Recht oft konstatiert man normale Gesamtzahlen, um 7000, und auch ungefähr normale Einzelwerte der verschiedenen Arten.

In schweren Formen der Chlorose gibt es einige Ausnahmen von dieser Regel. So kann Leukopenie mit relativ (nicht absolut!) hohem Prozentsatz der Lymphocyten getroffen werden, so bis 4000 (DECASTELLO und HOFBAUER) und 2700 (HAYEM). Andererseits wird auch mitunter Erniedrigung der Lymphocytenwerte, absolut und relativ, gefunden (bes. STRAUSS und ROHNSTEIN). Komplikationen wie Thrombosen machen neutrophile Leukocytose.

Bei der Heilung finde ich oft relativ hohe Werte der Gesamtzahl und auch Steigerung der Eosinophilen.

Die Blutplättchen sind wohl ausnahmslos im chlorotischen Blute stark vermehrt, und damit im Zusammenhang steht die Steigerung der Gerinnungsfähigkeit, die sich klinisch auch in der Komplikation der Thrombosen äußert. Der Gegensatz zur BIERMERschen Anämie ist hier ein ungemein hervorstechender.

Spezifisches Gewicht und Trockenrückstand des Gesamtblutes sind mit Ausnahme der schweren oder komplizierten Fälle bei Bleichsucht ungefähr der Hämoglobinabnahme entsprechend reduziert; oft ist die Verminderung nahezu parallel der Hämoglobinverringerung. Dies kommt davon her, daß bei leichten Formen das Serum nur wenig oder gar nicht von dem normalen Verhalten abweicht und namentlich seinen Eiweißbestand behauptet. In den schweren Formen freilich und bei schlechtem Ernährungszustand ist der Eiweißgehalt des Serums reduziert.

Abgesehen von diesen hochgradigen Formen der Bleichsucht ist also das Serum normal und kann man nicht von Hydrämie reden, weil eben eine hydrämische Beschaffenheit des Serums fehlt, und der hohe Prozentsatz von Serum nur dadurch zustande kommt, daß bei erhalten gebliebener Gesamtblutmenge Serum die Stelle der zu spärlich vorhandenen roten Blutkörperchen einnimmt.

Unzweifelhaft ist mithin die absolute Menge des Plasmas gesteigert: Polyplasmie; doch wäre es wohl sicher unrichtig, in dieser Zunahme des Plasmas etwas anderes als einen sekundären Prozeß zu sehen, der offensichtlich deshalb eintritt, damit das Gesamtblutvolumen nicht abnimmt. Anderseits kann eine derartige wesentliche Blutveränderung auch nicht

ohne weiteren Einfluß bleiben, und die Folge davon ist die stärkere Imbibition der Erythrocyten mit Plasma, die aus den S. 46 geschilderten Wechselbeziehungen zwischen Blutkörperchen und Plasma resultieren muß. Ferner ist wohl auf die Polyplasmie die Erscheinung zurückzuführen, auf die v. Noorden aufmerksam macht, und die auch Grawitz besonders betont, daß der chlorotische Körper größere Mengen von Flüssigkeit in den Geweben zurückhalten kann.

Hämolytische Prozesse können nicht angenommen werden; denn freies Hämoglobin, Bilirubin (Syllaba) und Eisen werden im Serum stets vermißt.

Blutbefunde bei der eintretenden Heilung der Bleichsucht.

Bei der Besserung der Blutbefunde ist bisher im Gegensatz zu anderen Anämien niemals eine Blutkrise mit zahlreichen Erythroblasten beobachtet worden. Es kommt also offenbar nie zu stürmischer, sondern stets zu langsam und allmählich auftretender Regeneration, wie ja offenbar auch die Abnahme langsam und ohne sichere Zeichen eines Blutzerfalls erfolgt.

Bei den relativ leichten Formen ohne R.-Reduktion werden allmählich immer stärker hämoglobinhaltige Zellen vom Knochenmark ausgebildet, so daß die F.-I. allmählich von etwa 0,5 auf 1,0 hinaufsteigen.

Bei den schweren Graden der Chlorose nimmt die R.-Zahl zunächst mehr und mehr zu. Es werden zuerst blasse und erst später allmählich mehr vollwertige Erythrocyten vom Knochenmark ausgebildet.

Wegen der großen Plasmamengen können die Zählungen und Hämoglobinbestimmungen oft nicht exakte Werte angeben. Ganz sicheren Aufschluß über diese Fragen kann man daher erst erwarten, wenn genaue Plasmabestimmungen und Zählungen neben Ermittlungen der Gesamtblutmenge vorliegen. Indessen scheinen doch rein morphologische Studien (Berücksichtigung der Größe und Hämoglobinfärbung der Zellen) schon die vorstehenden Angaben genügend zu stützen.

Pathologische Anatomie.

Da die Chlorose eine durchaus heilbare Krankheit ist, so liegen Sektionsbefunde nur infolge von komplizierenden Affektionen vor. Daher fehlen alle eingehenden Untersuchungen über die blutbildenden Organe und sind die bisher vorliegenden Sektionsbefunde vollkommen nichtssagend und weder im positiven noch im negativen Sinne verwertbar.

Dagegen hat es nicht an Stimmen gefehlt, die doch von einem pathologisch anatomischen Substrat der Chlorose reden wollten. Zunächst hatte

ROKITANSKY darauf aufmerksam gemacht, daß bei Frauen mit schweren und unheilbaren „Chlorosen" Hypoplasien des Gefäßsystems und der Genitalien vorhanden seien, und namentlich VIRCHOW hatte auf die Kleinheit des Herzens, die enge Aorta („Aorta chlorotica"), den unregelmäßigen Abgang der Intercostalarterien hingewiesen. Später wurden diese von so autoritativer Seite gemachten Angaben derart verallgemeinert, daß die Bleichsucht direkt als Folge einer kongenitalen Mißbildung erklärt wurde.

Diese Auffassung ist vollkommen haltlos; denn es handelt sich in den Fällen von VIRCHOW und ebenso in später mitgeteilten gar nicht um Chlorosen. Auch bei schweren Formen von Amenorrhoe und Hypoplasie der Genitalien ist von NOORDEN und SABRAZÈS-MURATET nicht einmal Anämie gefunden worden. Für die Entstehung der Bleichsucht können, wie ich später ausführe, derartige Veränderungen gar nicht in Betracht fallen.

Von Wert ist endlich noch eine Angabe von BIRCH-HIRSCHFELD, daß er bei zwei Sektionen infolge von Embolie der Art. pulmonalis bei Chlorose keine fettige Degeneration in Herzmuskel, Leber und Nieren gefunden habe. Solange man aber nicht weiß, ob dieses Verhalten auch den schweren Fällen von Chlorose nicht zukommt (bei BIRCH-HIRSCHFELD fehlen Angaben über den Grad der Anämie), so kann daraus kein Gegensatz zur BIERMERschen Anämie konstruiert werden.

DIAGNOSE UND DIFFERENTIALDIAGNOSE.

Die Diagnose ergibt sich leicht aus den geschilderten Symptomen und Befunden der Bleichsucht und dem Blutbefunde. Doch erlaubt erst die Gesamtheit des klinischen Syndroms, nicht ein einzelner Befund, die Diagnose.

Wichtig ist daran festzuhalten, daß Chlorose beim weiblichen Geschlecht auftritt zur Zeit der Pubertät, und später vielfach rezidiviert, meistens zu Beginn des Frühjahrs. Es entsteht eine sog. spontane Anämie, für die ein irgendwie sicheres kausales Moment nicht gefunden werden kann. Unter den Beschwerden sind die rasche Erschöpfung und die bedeutende Steigerung des Schlafbedürfnisses die wichtigsten. Dazu kommt der eingehend geschilderte Blutbefund mit starker Erniedrigung des Färbeindex und das ungefähr normale Verhalten der Leukocyten.

Alle diese Erscheinungen müssen vereint vorhanden sein, und sind unerläßlich für die Diagnose, und gewöhnlich finden sich dann noch zahlreiche weitere Symptome, die früher geschildert worden sind.

Ohne das charakteristische Blutbild[1] darf Bleichsucht nicht angenommen werden. Namentlich sind sog. Pseudoanämien ungeheuer häufig.

[1] Einzig wenn bei typischem klinischen Bild bei einem Rezidiv zunächst der Blutbefund noch fast normal ist, darf dennoch schon die Diagnose gestellt werden.

Solche Patienten leiden nur an auffallender Blässe bei völlig normalen R. und Hgl.-Werten. Auch eine Anämie ohne erniedrigten Färbeindex kann man nie als Chlorose gelten lassen; ebensowenig Anämien mit stärkeren Abnormitäten in der Leukocytenmischung, die dringend ganz anderer ätiologischer Genese verdächtig sind.

Im Zweifelfall, namentlich wenn neben einer anderen Krankheit, z. B. neben Ulcus ventriculi, noch Chlorose angenommen werden sollte, kann der auffallende Erfolg der Eisentherapie Anhaltspunkte gewähren.

Namentlich ist an Entstehung von Anämie durch Nephritis, verborgene Blutungen, beginnende Gravidität, überstandene Infektionskrankheiten, Intoxikationen, vor allem jedoch an beginnende oder latente Tuberkulose zu denken. Es muß deshalb jedesmal vor der bestimmten Stellung der Diagnose durch genaue klinische Untersuchung das Vorhandensein einer anderen anämisierenden Ursache ausgeschlossen werden. Insbesondere dann erweist sich eine wiederholte klinische Untersuchung als nötig, wenn das klinische Bild nicht völlig typisch und überzeugend ist, oder wenn ein therapeutischer Erfolg ausbleibt.

Besonders verdächtig erscheint mir die Angabe einer Patientin mit vermuteter Chlorose, daß sie nicht, wie das sonst so ungemein typisch ist, ausgezeichnet schlafe. Gerade in diesen Fällen ist auf latente Tuberkulose in erster Linie zu fahnden.

Verlauf und Prognose.

In der dominierenden Mehrzahl der Fälle ist Chlorose eine sicher und leicht zu heilende Krankheit. Besonders bei körperlich gut entwickelten Mädchen ist eine Heilung bei geeigneter Behandlung in einigen Wochen oder doch in 2—3 Monaten sicher zu erwarten.

Freilich gibt es manche schwerere Formen der Chlorose, die nicht ambulant behandelt werden können. Nur bei völligem Aussetzen der Arbeit und bei länger durchgeführter Bettruhe ist ein Mißerfolg der Therapie und die Verschleppung der Chlorose zu vermeiden.

Komplikationen, wie ganz besonders Venenthrombose und Ulcus ventriculi, das bei bleichsüchtigen Personen häufiger vorkommt als bei nicht Chlorotischen, verzögern natürlich wesentlich die rasche Genesung und können sogar den Tod herbeiführen. Am gefährlichsten ist die Thrombose, die wiederholt zu tödlicher Lungenembolie geführt hat.

Ferner sind Chlorotische gegenüber Infektionskrankheiten in ihrer Widerstandskraft geschwächt, eine Tatsache, die bei der Stellung der Prognose Berücksichtigung verlangt.

Endlich ist auch bei typischer unkomplizierter Chlorose die Heilung

in bezug auf ihre Dauer insofern eine unsichere, als gar nicht selten später Rezidive auftreten, die freilich einer neuen regelrechten Behandlung keinen bedeutenden Widerstand entgegensetzen.

Das Eintreten der Rezidive ist nicht vorauszusagen; freilich sind dieselben bei schweren Fällen weit eher zu erwarten. Bei manchen Patientinnen treten alljährlich mit großer Regelmäßigkeit solche Rückfälle auf. Hier wird man sich in bezug auf Dauerheilung ganz besonders reserviert aussprechen. Immerhin kann auch in solchen Fällen eine einzige, regelrecht durchgeführte Behandlung, mit einem Male definitive Heilung herbeiführen; denn gerade in solchen Erkrankungen ist oft vorher die Therapie eine ungenügende gewesen.

Außer den hier besprochenen „einfachen" und exquisit heilbaren Chlorosen spricht man auch von sog. chronischen oder habituellen Formen, die viele Jahre oder Jahrzehnte jeder Therapie trotzen oder nur ungenügende Besserungen aufweisen. Hierbei handelt es sich oft um körperlich schlecht entwickelte Personen, bei denen auch schwere Grade von Hypoplasie der Geschlechtsorgane beobachtet werden können. Hierher gehören wohl auch manche Fälle mit enger Aorta und Hypoplasie des Gefäßsystems. Manche dieser Patientinnen zeigen das ganze Jahr schwere Anämie (R. und Hgl. reduziert), und die bei rezidivierender Bleichsucht typischen Besserungen können völlig ausbleiben. Diese prognostisch sehr ungünstigen Formen entstehen gewöhnlich außerordentlich früh, schon vor dem 14. Lebensjahr; manche werden noch weiter zurückdatiert, ja selbst als kongenital angesprochen (eig. B.). Es ergibt sich daher die Frage, ob man derartige Fälle überhaupt noch als Chlorosen bezeichnen darf. Darauf ist eine Antwort so schwer zu geben, weil wir ein pathognomonisches Zeichen und eine sichere, das Wesen der Bleichsucht treffende Definition nicht kennen. Wahrscheinlich liegen doch ganz andere, mit der Chlorose nicht identische Affektionen vor. Verfolgt man diese Erkrankungen jahrelang, so machen sich manchmal doch Erscheinungen bemerkbar, die der Chlorose durchaus fremd sind.

So sah ich einmal eine ungewöhnlich große Milz, bei einer solchen Patientin, die ihre habituelle Chlorose nach ganz zuverlässigen Angaben seit der Geburt aufweisen soll. Der Milztumor ging später vollkommen zurück. Fünf Jahre nachher machten sich osteomalacieartige Symptome bemerkbar, ungeheuere Knochenempfindlichkeit, mäßige Weichheit der Knochen, aber keine Verbiegungen. Die Patientin zeigte watschelnden Gang und konnte fast 2 Jahre lang nur noch mühsam und unter vielen Schmerzen in der Wohnung herumgehen. Phosphortherapie erzielte völlige und definitive Heilung der Knochenschmerzen, und unter Arsen besserte sich jetzt auch die Anämie, so daß die Kranke sogar Hochgebirgstouren unternahm. Nach einiger Zeit verschlimmerte sich indessen der Blutbefund, der nie 70% Hämoglobin überschritten hatte, von neuem, und sank auf annähernd die früheren Werte um 2 500 000 R. und 30—35% Hämoglobin zurück und ist seit 2 Jahren durch keine Therapie zu verbessern.

Außerdem fand ich in dem eben besprochenen und in anderen ähnlichen Fällen konstant jahrelang so schwere Änderungen des Leukocytenbildes (L. ca. 2000 bei zahlreichen Bestimmungen, dabei kaum 1000 Neutrophile), daß auch dadurch die Berechtigung, solche Fälle als habituelle Chlorosen auszusprechen, sehr in Zweifel gezogen werden muß.

Bei schweren Formen von Hypoplasie des Gefäßsystems kann im Leben jede Anämie fehlen. In anderen Beobachtungen war das Bild dieser chronischen habituellen Chlorosen vorhanden (Virchow). Vielleicht war hier die Chlorose begünstigt oder erschwert durch die Hypoplasie, eher noch lag eine andere durchaus wesensverschiedene Art von Anämie vor. Solche Kranke gehen in der Folge zumeist an Herzmuskelinsuffizienz zugrunde.

Aus allem ergibt sich, daß zwar die Erkrankung bei derartigen „chronischen Chlorosen" manchmal dem Blute der Bleichsucht nahe kommen kann, daß aber doch höchstwahrscheinlich durchaus wesensverschiedene Anämien und nicht Chlorosen vorliegen.

Therapie.

In der Therapie beherrschen seit den Empfehlungen Niemeyers Eisenpräparate das Handeln des Arztes, und insofern mit Recht, als das Eisen wohl unzweifelhaft einen der mächtigsten Faktoren in der Behandlung der Bleichsucht darstellt. Es liegt im Zuge unserer Zeit, die auch an der erprobtesten medikamentösen Therapie rüttelt und dafür diätische und physikalische Heilmethoden einzusetzen sucht, daß man neuerdings mehrfach die Eisentherapie einzuschränken, ja sogar zu verdrängen sucht.

Diesen Bestrebungen gegenüber muß man zugeben, daß leichtere Fälle von Chlorose durch Bettruhe, eisen- und eiweißreiche Nahrung, ferner, namentlich auch durch Anregung des Stoffwechsels mit hydrotherapeutischer Behandlung, Schwitzkuren, Massage usw. geheilt werden können. Für die schweren Formen der Chlorose kommt man aber damit allein nicht aus. Gewöhnlich erfolgt zunächst eine leichte Besserung des Blutbefundes und eher noch des Allgemeinbefindens; aber rapide und entscheidende Fortschritte treten erst auf, wenn das Eisen seine Einwirkung entfaltet (siehe bes. die sorgfältigen vergleichenden Studien von Wandel aus der Quinckeschen Klinik).

In den leichten Graden der Bleichsucht ist der Erfolg der Eisenmedikation an sich allein schon so groß, daß die richtige Verordnung und Durchführung der Eisentherapie fast immer vollkommen genügt. Man braucht deshalb solchen Patienten nicht die Entfernung aus ihren Erwerbverhältnissen vorzuschlagen, und die Empfehlung der weitaus teueren, umständlichen und zeitraubenden physikalischen Behandlungsweise läßt sich

nicht rechtfertigen, wenn man auf so einfachem Wege ebenso rasch oder noch schneller dasselbe Ziel erreicht.

Einen überzeugenden Beweis für die Richtigkeit dieser Tatsache, daß Eisen allein in den meisten Fällen genügt, erkenne ich darin, daß die Zahl der Bleichsüchtigen, die ärztliche Behandlung aufsuchen, heute im Verhältnis zu der Zeit vor 20 und 30 Jahren eine geradezu kleine geworden ist. Die in allen Zeitungen angepriesenen Eisenmittel finden überall reißenden Absatz, und so ungeeignet diese Eisenbehandlung oft auch durchgeführt wird, so hat sie allein als sprechender Beweis für die Wirksamkeit des Metalls die außerordentlich große Einschränkung der ärztlichen Tätigkeit zur Folge gehabt. In Städten mag dies vielleicht etwas weniger der Fall sein; hier ist ein so sicherer Vergleich, wie man ihn auf dem Lande vornehmen kann, aber auch fast unmöglich.

Selbst für erhebliche Grade von Chlorose kann die Eisentherapie allein ohne jede diätetische und hygienische Verordnung schon Heilung bringen. Unzweifelhaft ist es hier aber weitaus richtiger, alle Maßnahmen zu treffen, die einen Erfolg der Behandlung sichern und nicht selten kommt man ohne dieselben gar nicht aus. Dazu gehören:

1. Bettruhe. Jede Patientin mit schwerer Chlorose sollte bis zu erheblicher Besserung vollkommene Bettruhe durchführen. Damit werden viele Beschwerden der Kranken rasch und dauernd beseitigt. Auch in den leichten Graden der Krankheit ist Verlängerung des Schlafes, Ruhe am Nachmittag oder an freien Tagen sehr anzuraten.

2. Ernährung. Zur Beseitigung der dyspeptischen Komplikationen empfiehlt sich strenge Regelung der Nahrungsaufnahme, am besten in fünf Mahlzeiten, ohne daß es dem Patienten gestattet wäre, zwischen hinein etwas zu genießen. In der Nahrung soll Eiweiß eine Hauptrolle spielen, und besonders sollten schon beim Frühstück Fleisch und Eier genossen werden. Die Aufnahme von Milch in größerer aber nicht übertriebener Menge ist anzuraten, wegen der diuretischen Wirkung und dem Einfluß auf die Acidität des Magens.

Bei Patienten, deren Körpergewicht abgenommen hat, soll man hauptsächlich durch Fette (Butter, Rahm usw.) auf eine Zunahme tendieren; denn es ist unzweifelhaft, daß wohlgenährte Patientinnen viel rascher sich erholen. Gemüse und Früchte sollen in der Ernährung eine erhebliche Rolle spielen.

3. Als hydrotherapeutische Prozeduren kommen in Betracht besonders kalte Abwaschungen am Morgen mit nachfolgendem Frottieren, Kohlensäurebäder, ferner gewöhnliche warme Bäder von 26° R etwa 2mal in der Woche.

4. Schwitzprozeduren, besonders als Lichtbäder, üben einen vielfach sehr günstigen Einfluß aus. Einmal beseitigen sie rasch die überschüssigen Plasmamengen der Gewebe, andererseits sind sie von kräftiger Einwirkung auf den Stoffwechsel.

Manche Autoren wollen gerade dieser Therapie den Vorzug vor der Eisenmedikation geben (Raebiger); doch zeigen die Mitteilungen von Wandel den ganz bescheidenen Erfolg, solange nicht Eisen gleichzeitig zur Anwendung gelangt.

Die Wirkung des Eisens wird heute gewöhnlich darin gesehen, daß es ebenso wie Arsenik eine Reizwirkung auf die Erythropoëse des Knochenmarkes entfaltet. Die Resorption organischer und anorganischer Präparate ist heute vollständig sichergestellt.

Über die Wandlungen und den gegenwärtigen Stand unseres Wissens in der Eisenfrage verweise ich auf das zusammenfassende Referat von Erich Meyer in Asher und Spiro: Ergebnisse der Physiologie 1906.

Die Methodik der Eisenverordnung hält sich gewöhnlich an die Vorschläge von Noordens, 0,1 g metallisches Fe als nötige Tagesdosis zu betrachten, eine Kur 6 Wochen lang durchzuführen, davon 8 Tage für den Anstieg der Dosis zu verwenden, 3 Wochen die volle Dosis 0,1—0,15 zu reichen und endlich in den letzten 2 Wochen allmählich die Dosis zu reduzieren.

Die Tagesdosis 0,1 g metallisches Eisen ist enthalten in:

Ferr. hydrog. reductum	0,1	(Pulver od. Pillen zu 0,05 tägl. 1—4mal.)
Ferr. sulfurat.	0,16	in den Blaudschen Pillen; eine offizinelle Pille mit 0,02 Eisen, daher 3mal tägl. 1—2 Pillen, eventuell mehr.
Ferr. carbonic. oxydulat.	0,2	
Ferr. sesquichlorat.	0,3	(3mal tägl. 2—5 Tropfen in Wasser.)
Ferr. sulfuric. oxydat.	0,5	(Pulver u. Pillen zu 0,1—0,2 3mal tägl. 1—2 Pillen.)
Ferr. lactic. oxydulat.	0,5	(Pulver od. Pillen zu 0,1 3mal tägl. 1—2.)
Tinct. ferri chlor.	2,8	(3mal tägl. 10—20—30 Tropfen.)
Tinct. ferri pomat.	7,0	(3mal tägl. ½—1 Teelöffel.)
Syr. ferri jod.	11,0	(3mal tägl. ½—1 Teelöffel.)
Tinct.ferr.comp.(Athenstädt)	50,0	(3mal tägl. 1 Teelöffel bis 1 Eßlöffel.)

Als Schachtelpulver werden oft verordnet Ferr. oxyd. sacchar. 3mal tägl. ½ Teelöffel oder Ferr. lactic., Sacchar. lact. aa 3mal tägl. 1 kleine Messerspitze voll.

Arneth empfiehlt nach den Erfahrungen der Leubeschen Klinik, weit höhere Eisendosen zu verordnen, aber darauf zu sehen, daß weiche Pillen hergestellt werden:

Ferr. reduct. 8,0
Glycerin. et Gelatine q. s. ut f. pil. molles Nr. C.
Da in vitro ampl. S. 3mal tägl. 1—3 Pillen nach dem Essen.
also bis 0,7! g Eisen pro die.

Die eisenhaltigen Mineralwasser werden an den Kurorten nüchtern getrunken, wodurch die relativ geringe Eisenmenge weit mehr zur Geltung kommt. Die Trinkkuren zu Hause sind nicht besonders empfehlenswert wegen der eintretenden Veränderungen des Mineralwassers.

Neben anorganischen Eisenpräparaten spielen heute auch die organischen eine große Rolle und wird der Arzt mit diesen Produkten überschwemmt. Besonders gut bewährt hat sich das Ferratin von SCHMIEDEBERG; 3mal tägl. 0,5—1,0.

Ich hatte vielfach mit Triferrin (paranukleinsaurem Eisen) ganz ausgezeichnete Erfolge. (Liq. Triferrini Gehe 200,0 3mal tägl. 1 Teelöffel bis 1 Eßlöffel).

Besonders wichtig ist, daß die Patienten die Eisenmittel durchaus regelmäßig nach Vorschrift einnehmen, wenn nicht Erfolge ausbleiben sollen.

Außer Eisen ist auch Arsen eines der besten Mittel in der Behandlung der Chlorose. Die Arsentherapie kann allein vollkommen zum Ziele führen, oder selbst bei ungenügender Wirkung des Eisens noch Erfolge zeitigen. Vielfach wird eine kombinierte Eisen-Arsentherapie mit besten Resultaten durchgeführt. Arsen wird gewöhnlich in Pillen zu 0,001 (Anfangsdosis) und 0,002 3mal tägl. 1—5 oder mehr nach dem Essen verordnet, oder als Liq. Kal. arsenic. Fowl., allein oder mit Aq. amygd. amar. oder Aq. Cinnamoni usw. in Tropfen gegeben. Rezept siehe S. 286. Zu der subkutanen Arsenbehandlung (siehe S. 287) wird man bei Chlorose wohl nur selten übergehen.

Viel im Gebrauch stehen die arsen-eisen-haltigen Mineralwasser von Roncequo, Levico und Val Sinestra.

Auch die Arsenkuren müssen langsam steigend beginnen, dann einige (3—4) Wochen in höheren und nachher in allmählich abfallenden Dosen durchgeführt werden.

ENTSTEHUNG DER CHLOROSE.

Über das Wesen und die Entstehung der Chlorose sind in der Literatur eine außerordentlich große Zahl von Hypothesen niedergelegt. Die meisten derselben beruhen auf völlig falschen Prämissen, insofern, als die als Ursache angesprochene Veränderung, z. B. Gastroptosis, in sehr vielen Fällen von Bleichsucht fehlt, und bei zahlreichen Gesunden ohne Anämie vorhanden ist. Gewöhnlich wird dann irgend eine zweite, faßt unfaßbare neue Hilfshypothese zur Stütze oder Erklärung hingenommen, wie die Zerrung des Plexus solaris infolge der Ptosis.

Besonders charakteristisch ist auch in den Auffassungen vieler Autoren die Kombination verschiedener Theorien, so daß eigentlich kaum zwei geäußerte Ansichten miteinander übereinstimmen. Dadurch wird eine

Besprechung dieses dunklen Kapitels der Pathologie ungemein erschwert. Ich darf auf eine eigentliche Erörterung der Meinung der meisten Autoren indessen um so eher verzichten, als die meisten Theorien von sicher irrigen Voraussetzungen ausgehen, und Hypothesen nur dann einen Wert besitzen, wenn sie auf die weitere Forschung anregend wirken. Dies ist natürlich kaum mehr der Fall, wenn schon die Voraussetzung eine falsche ist. Einige Gesichtspunkte mögen gleichwohl kurz erwähnt werden. Dagegen verzichte ich auf die Besprechung des weiten Ausbaues der meisten Theorien, sofern sie sich in Hypothesenkomplexen verlieren.

1. Die Chlorose beruht auf verminderter Neubildung (funktionelle Anergie: IMMERMANN). Dies ist zunächst wohl richtig, aber nur die Umschreibung des Vorkommens einer Anämie ohne Zeichen von vermehrtem Blutzerfall. Die Anergie soll angeboren (Aplasie des Gefäßsystems) oder erworben vorkommen. In der Pubertät entsteht sie wegen vermehrten Ansprüchen an die Blutneubildung. Für die letztere Ansicht fehlen uns bisher Beweise.

Ich halte es für besonders wichtig, diese Theorie der verminderten Neubildung auf Grund unseres jetzigen Kenntnisses des chlorotischen Blutes zu besprechen.

Von „plastischer, funktioneller Adynamie" dürfte man eigentlich nur reden, wenn es sich um verminderte, im übrigen aber um normale Blutbildung handelte. Dies ist indessen entschieden nicht der Fall. Zwar könnte man die vorhandene, bereits im Knochenmark (nicht allein durch Quellung) entstandene ungenügende Hämoglobinausstattung der Zellen eventuell noch als Adynamie gelten lassen, obwohl sehr zu berücksichtigen bleibt, daß unter dem Einfluß vieler Schädlichkeiten, z. B. durch die Toxine der Infektionskrankheiten, die gleiche Alteration der Blutzellen entsteht, dieselbe mithin auch toxogener Natur sein kann.

Die abnorme, qualitative, nicht lediglich quantitative Alteration der Erythropoëse äußert sich aber darin, daß auch zahlreiche, dem normalen Blute fremde, pathologische oder unreife Formen (basophil punktierte polychromatische usw.) in die Zirkulation übertreten. Zwar muß man in ihnen gewiß Versuche der erythropoëtischen Reaktion sehen; aber diese bleibenden Anzeichen einer doch nicht normalen und ungenügenden Neubildung dürften doch Beweise dafür sein, daß es sich nicht lediglich um quantitative Minderleistung des Knochenmarkes handelt.

2. Viele französische Autoren, besonders HANOT, HAYEM, GILBERT, vertreten die Ansicht, daß tuberkulöse Disposition eine Hauptursache der Chlorose darstelle. $3/4$ der Fälle sollen auf tuberkulöse Familien fallen.

Ich kenne indessen 2 Familien mit je 4 Töchtern, die alle hochgradig chlorotisch waren, ohne daß von hereditärer Belastung die Rede war, oder eine der Bleichsüchtigen später an Tuberkulose gelitten hätte.

3. Einzelne Autoren (v. Hösslin, Lloyd-Jones) betrachten okkulte Blutverluste des Magen-Darmtraktus als Ursache der Chlorose; allein mit den besten Methoden des Blutnachweises (Aloinprobe) kann man dafür keine Anhaltspunkte gewinnen.

Andere (Dunin) sehen in den menstruellen Blutverlusten die Ursache; aber oft ist die Chlorose vor Eintritt der ersten Menses da oder setzen diese beim Auftauchen der Bleichsucht aus.

4. Nothnagel, Clark, Duclos beschuldigten die Verstopfung und die gesteigerte intestinale Eiweißfäulnis als Grund der Bleichsucht; allein die Stoffwechseluntersuchungen widersprechen dieser Ansicht, von anderen Gründen abgesehen.

5. Meinerts Ansicht der kausalen Bedeutung der Gastroptosis und der Zerrung des Plexus coeliacus ist bereits erwähnt und als sicher unrichtig zurückgewiesen.

6. Die ätiologische Beziehung der Hypoplasie des Gefäßsystems (Virchow) kann nicht ernstlich in Frage kommen, oder höchstens als disponierender Faktor eine Rolle spielen.

Diese Hypoplasien finden sich auch ohne Chlorose. Sie erklären keineswegs das ausschließliche Verfallensein des weiblichen Geschlechtes, stehen in grellem Widerspruch zu der exquisiten Heilbarkeit der Chlorose und ihre Seltenheit bleibt in schroffem Mißverhältnis zur Häufigkeit der Chlorose.

7. In der Bleichsucht lediglich wegen des gelegentlichen Vorkommens einer Milzschwellung eine Infektionskrankheit zu sehen (Clément), geht nicht an, und es dürfte eher an Beziehungen von Milzvergrößerung zu Erythropoëse gedacht werden.

8. Einzelne Autoren (Grawitz, Reinert usw.) betrachten die Bleichsucht als Neurose. Dafür gilt auch heute das Wort v. Noordens, daß eine derartige Ansicht „einer ernsthaften Diskussion nicht wert ist".

9. v. Noorden sieht in der Chlorose eine funktionelle Schwäche der blutbildenden Organe, und die Ursache in Störungen der Blutbildung, die von den Ovarien her, vor allem zur Zeit der Entwicklungsperiode ausgelöst werden. Er denkt an eine interne Sekretion der Geschlechtsorgane, die normal einen Reiz auf die Erythropoëse ausübt. Zwar würden auch andere Erregungen die Blutbildung treffen, aber bei Wegfall oder Abschwächung der von den Ovarien ausgehenden Reize wäre die Blutneubildung gefährdet.

Diese hochinteressante Hypothese verdient die eingehendste Berücksichtigung. Unzweifelhaft sind alle Theorien über Chlorose, wie auch v. Noorden bemerkt, von vornherein haltlos, die nicht dem Auftreten der Bleichsucht beim weiblichen Geschlecht und zur Zeit der Pubertät volle Berücksichtigung schenken.

Interessant sind experimentelle Forschungen von Breuer und Seiller, die im Hinblick auf diese Theorie bei jungen weiblichen Tieren Kastrationen

vornahmen, und dadurch in der Tat ansehnliche Anämien erzielten, während Kontrolloperationen (Uterusexstirpation) ohne Einfluß blieben. Freilich ist hier bei den Versuchstieren die Abnahme der Erythrocyten und des Hämoglobins eine parallele, der Färbeindex bleibt normal, so daß man nicht von identischem Blutbild zur menschlichen Chlorose sprechen darf. Immerhin ist schon die Erzeugung einer Anämie auf diesem experimentellem Wege sehr beachtenswert, zumal Chlorose ja nur beim Menschen vorkommt, und deshalb beim Tier eine identische Affektion nicht wohl erwartet werden darf.

Ich kenne übrigens eine Patientin mit moral insanity, bei der im 17. Lebensjahre die Entfernung beider Ovarien vorgenommen wurde. Irgendwelche Symptome von Bleichsucht sind in den folgenden 10 Jahren nicht aufgetreten.

Sehr schwer zu begreifen ist freilich, daß derartige Beziehungen des Ovariums zur Erythropoëse nur in gewissen Lebensaltern, nicht in der Kindheit oder nach der Menopause bestehen, und am schwersten verständlich ist die Annahme, daß nur beim Weib, nicht aber beim Mann, derartige Korrelationen zwischen Geschlechtsorganen und Blutbildung vorkommen sollten. Es müßte ja geradezu der Typus der Erythropoëse zwischen Mann und Weib ein biologisch verschiedener sein, und beim weiblichen Geschlecht wiederum anders in der Pubertät, als in der Jugend und im Alter.

Dafür könnten vielleicht die Angaben von Bunge herangezogen werden. Bunge zeigte, daß das neugeborene Kind beträchtliche Eisenmengen von der Mutter bekommt, und nimmt an, daß der weibliche Organismus dieses Eisen schon vorher, in der Pubertät, aufspeichere, sich also gleichsam auf die Gravidität vorbereite.

Die Schwäche dieser Noordenschen Theorie für das Verständnis der Chlorose liegt darin, daß wiederum neue Hilfshypothesen herangezogen werden müssen zu der Erklärung, weshalb trotzdem nur bei einen relativ kleinen Prozentsatz Bleichsucht entsteht.

Offenbar gibt es wohl kein anderes Gebiet der Blutkrankheiten, das einer befriedigenden Erklärung so enorme Schwierigkeiten entgegensetzt. Es ist auch überaus auffallend, wie von der hämatologischen Hochflut seit ca. 10 Jahren nur ein ganz verschwindend kleiner Teil der Arbeiten auf die Chlorose fällt. Es ist hier eine entschiedene Stagnation ganz unverkennbar, und es bedarf wohl eines künftigen genialen Forschers, um der Erkenntnis neue Wege zu weisen.

Literatur über Chlorose.

Ich verweise in erster Linie auf die ausgezeichnete Monographie v. Noordens in der Nothnagelschen Sammlung und die dort vorgenommene Sammlung der Literatur

und beschränke mich auf das Zitieren der wichtigeren Arbeiten über Bleichsucht und der neuen Literatur, die erst nach NOORDENS Monographie erschien.

AGERON, Kongreß f. inn. Med. 1896. S. 519. — ARNETH, Diagnose u. Therapie der Anämien. Würzburg 1907. Deutsche m. W. 1906. S. 666. Salzsäure. — BACH, Berl. kl. W. 1906. S. 737. — BIERNACKI, Wien. med. W. 1897. Nr. 8. — BIRCH-HIRSCHFELD, Kongreß f. inn. Med. 1892. S. 15. — BLONDEL, Bull. de thérap. 1897. 23. 4. — BREUER u. SEILLER, Wien. kl. W. 1903. — BUNGE u. QUINCKE, Über Eisentherapie. Kongreß f. inn. Med. 1895. — CUVAZZA, Policlinico. 1901. — DEBOVE, Gaz. des hôp. 1903. 29. 6. Thrombose. — DECASTELLO u. HOFBAUER, Zeitschr. f. kl. M. 1900. Bd. 34. — DIEBALLA, Deutsch. m. W. 1896. S. 445. — DIEBALLA u. KETLY, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 57. 1896. — DUNCAN, Sitzungsber. k. k. Akad. Wien. Bd. 55. 1867. — DUNIN, Volkm. klin. Vortr. N. F. 135. 1895. — ENGELHARDT, Münch. m. W. 1900. S. 1233. — ERBEN, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 47. 1902. Chemie. — EVANS, Lancet 1904. 14. V. Neuroretinitis. — GRÄBER, I.-D. München 1888. — GRAWITZ, Klin. Pathol. d. Blutes. 1906; Fortschritte d. Med. 1898. Nr. 3; Therapie d. Gegenwart. 1900, Juni; Deutsche Klinik, Bd. III. — GUMPRICH, I.-D. München 1901. — HAMMERSCHLAG, Wien. m. Presse. 1894; Zeitschr. f. kl. M. Bd. 21. 1892. — HAWTHORNE, Lancet. 1904. 21. V. Neuroretinitis. — HAYEM, Du sang. Paris 1889. Sehr eingehend! — HENIUS, I.-D. Gießen 1902. — HILDEBRAND, Zeitschr. f. kl. M. 1906. Bd. 59. — IMMERMANN, Ziemssens Handb. Bd. 13. 1879. Ältere Lit.! — KAHANE, Die Chlorose. Berlin u. Wien 1901. — KÜNNE, Deutsche m. W. 1894. Schwitzbäder. — LEICHTENSTERN, Münch. m. W. 1899. Nr. 48. Thrombose. — LÉVY, Gaz. des hôp. 1903. 1. 8. Theorie. — LIEBERT, I.-D. Breslau 1901. Thrombose. — LLOYD JONES, Chlorosis. London 1897. — LUZET, La Chlorose. Paris 1892. Rueff & Co. — MAHRT, I.-D. Göttingen 1900. Eisentherapie. — MAMLOCK, Zeitschr. f. diät. u. physik. Therapie. 1903. Bd. 7. Schwitzbäder. — ARTH. MAYER, Zeitschr. f. klin. Med. 1903. Bd. 49. — MEINERT, Volkm. kl. Vortr. N. F. Nr. 115—116. — NONNE, Deutsch. m. W. 1896. V. B. S. 26. Aderlaß, Schwitzkur. — NOTHNAGEL, Wien. med. Presse. 1891. Nr. 51. — QUENSTEDT, I.-D. Tübingen 1902 u. Baumg. Arbeiten. Bd. 4. 1903. Thrombose. — QUINCKE, Volkm. kl. Vortr. N. F. 129. 1895.— RÄBIGER, Zeitschr. f. diät. u. phys. Ther. 1904. Bd. 8. Schwitzbäder. — ROMBERG, Berl. kl. W. 1897. Nr. 25. — ROSENBACH, Monogr. Leipzig 1893 u. Deutsch. m. W. 1896. S. 206. — ROSIN, Kongr. f. inn. M. 1898. S. 218. Schwitzbäder. — ROSTOSKI, Münch. m. W. 1900. Nr. 40. Ptosis. — SABRAZÈS et MURATET, Fol. haem. 1904. S. 575. Hypoplasie. — SCHAUMANN u. WILLEBRANDT, Berl. kl. W. 1899. Nr. 1. — P. SCHMIDT, I.-D. Kiel 1896. Gegen Schwitzkur. — SCHOLZ, Leipzig 1890. Schwitzbäder, Aderlaß. — SCHUBERT, Wien. m. Woche. 1891. Nr. 18. Idem. — SCHWEITZER, Virch. Arch. Bd. 152. Thrombose. — SENATOR, Berl. kl. W. 1900. S. 653. — STEINSBERG, Berl. kl. W. 1907. Nr. 15. Moorbäder. — STIEDA, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn. 1895. S. 32. — STRAUSS, Pathol. d. Stoffw. Noordens Handbuch. 1906. Lit.! — STRAUSS u. ROHNSTEIN, Blutzusammensetzung bei Anämien. Berlin 1891. — SYLLABA, Tschechisch. Ref. fol. haem. 1904. S. 589. — TSCHERNOFF, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 45. 1897. Kinder (keine Chlorosen!). — VANNINI. Virch. Arch. 1904. Bd. 176. — VIRCHOW, Über Chlorose usw. Berlin 1872. Bei Hirschwald. — WANDEL, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 90. S. 53. 1907. — WEINBERGER, Wien. kl. W. 1904. Nr. 3. Thrombosen. Lit.! — ZIEGELROTH, Virch. Arch. Bd. 141. Aderlaß.

Die perniziöse Anämie (Biermer-Ehrlich).

Als Entdecker der perniziösen Anämie wird von allen Seiten Biermer gefeiert. Mit Recht und mit Unrecht! Mit Unrecht insofern, als zweifellos schon früher einigen Autoren, besonders Lebert und Addison, gewisse Formen unter den Anämien als besondere und eigenartige aufgefallen waren, und diese Erkenntnis auch durch besondere Namengebung (akute Puerperalchlorose und essentielle Anämie Lebert, idiopathische Anämie Addison) scharf zum Ausdruck gekommen war. Dennoch wird aber jederzeit Biermer mit vollem Recht als der geistige Entdecker der Krankheit genannt werden, indem er zuerst gegenüber den mehr oder weniger unklaren Vorstellungen und Beschreibungen seiner Vorgänger aus der Menge der Anämien ein besonderes Bild in meisterhafter, wahrhaft klassischer Weise hervorgehoben und erst damit eine Diagnose der Krankheit möglich gemacht hat. Wenn auch die Biermersche Begriffsfassung keineswegs eine vollständige, ja für eine sichere Diagnose, besonders intra vitam, nicht einmal eine genügende genannt werden kann, so war sie doch gegenüber allen früheren Auffassungen ein so gewaltiger Fortschritt, daß alle weiteren Forschungen von dieser Basis ausgehen mußten.

Biermer hat als klinische Erscheinungen des Leidens besonders hervorgehoben die schwere Anämie und Hydrämie des Blutes, die Verdauungsstörungen, die Veränderungen der Zirkulationsorgane, das Fieber, die Blutungen; ganz besonders aber betonte er den eigenartigen Verlauf, der zunächst stets progressiv und perniziös gewesen war. Bei der Sektion bildeten die enorme Blutarmut aller Organe, die zahlreichen Ecchymosen, die fettige Degeneration des Myokards, die Hämosiderosis der Leber und Milz die wichtigsten Befunde, denen bald durch Cohnheim das Vorkommen roten Knochenmarkes in den Röhrenknochen hinzugefügt worden ist.

Damit hat Biermer gewiß eine große Zahl der wichtigsten Symptome hervorgehoben und die Diagnosenstellung ermöglicht; freilich noch nicht für alle Fälle, sondern nur für die ganz schweren und letalen, weil eben der Umfang des Begriffes doch noch zu weit gefaßt worden war. Es konnte daher nicht anders kommen, als daß jetzt viele Forscher jede schwere Anämie als perniziöse und progressive bezeichneten, oder doch zum mindesten eine Menge nicht hierher gehöriger Fälle zur Biermerschen Anämie zählten.

Dieser drohenden Verflachung des Begriffes hat Eichhorst Halt geboten, indem er mit allem Nachdruck darauf hinwies, daß nur jene schweren Formen der Blutarmut als progressive perniziöse Anämie gelten dürften, bei denen auch die Sektion keine die Anämie auch sonst erklärenden Ursachen entdecken läßt. Wenn heute, bei der inzwischen erfolgten Vertiefung unseres Wissens, dieses Postulat nicht mehr unbedingt Geltung beanspruchen darf, so verdient es trotzdem immer noch volle Beachtung, und

es darf von demselben nur bei ganz eingehender Begründung und beim Nachweis des ausgesprochenen, typischen Blutbefundes Umgang genommen werden.

Das weitere Studium der Krankheit zog hauptsächlich den Blutbefund in den Kreis der Forschung. EICHHORST wies auf die Häufigkeit der Mikrocyten, QUINCKE auf die Poikilocyten hin, HAYEM und LAACHE betonten den durchschnittlich sehr hohen Hämoglobingehalt der roten Zellen, also die Erhöhung des Färbeindex. Mit voller Prägnanz zeichnete erst EHRLICH das durchaus eigenartige Blutbild des Leidens, die Anwesenheit vieler Megalocyten und auch der Megaloblasten, die beim Erwachsenen sonst überaus selten vorkommen und daher eine hohe diagnostische Dignität besitzen. Auch auf die Verminderung der Leukocyten machte er bereits aufmerksam. Erst durch den Nachweis der megalocytischen Umwandlung des Blutes und des Knochenmarkes durch EHRLICH ist die Krankheit schon in relativ frühen Studien und in allen zweifelhaften Fällen der Diagnose zugänglich geworden. Es darf daher ganz wohl der Name EHRLICH zur Charakterisierung der Anämie demjenigen BIERMERS an die Seite gestellt werden. Ohne eingehende Schilderung des Blutbefundes kann heute kein Fall als progressive perniziöse Anämie mit Sicherheit angesprochen werden.

Das Wesentliche der BIERMERschen Anämie gegenüber anderen, klinisch sonst durchaus ähnlichen Formen besteht in dem von EHRLICH geschilderten Rückschlag der Blutbildung in embryonale Bahnen, als dessen hervorstehendstes Zeichen das Auftreten der Megaloblasten anzusehen ist. Ich glaube zur Kräftigung dieser Auffassung dadurch beigetragen zu haben, daß ich auch die Erhöhung des Färbeindex und das Vorkommen hämoglobinreicher Megalocyten als Parallelen zu embryonalen Verhältnissen hingestellt habe, daß somit alle drei Erscheinungen zusammen den embryonalen Typus der Erythropoëse charakterisieren. Aber auch die weißen Zellen des Knochenmarks, nicht nur die roten, lassen einen Vergleich mit embryonalen Verhältnissen zu, indem bei BIERMERscher Anämie auch die ungranulierten Markzellen, die Myeloblasten, wie beim Embryo oft dominieren.

Zur Fassung des Begriffes perniziöser Anämie ist aber auch ein Eintreten auf die ätiologischen Momente durchaus nötig. Mehrere nordische Forscher, vor allem RUNEBERG, erkannten zuerst die volle klinische Identität der schweren Botriocephalusanämien mit der BIERMERschen Krankheit. Diese Anämien heilen definitiv nach Abtreibung des Parasiten. Man ist aber heute, trotz anfänglicher lebhafter Opposition, durchaus gezwungen, die Botriocephalusanämie der BIERMERschen zuzuzählen, denn die beiden stimmen, wie die SCHAUMANsche Monographie überzeugend nachgewiesen hat, und wie ich mich auch persönlich überzeugt habe, bis in die feinsten Einzelheiten des klinischen und des Blutbildes miteinander überein. Ebenso

sicher kann durch das Puerperium und in sehr seltenen Fällen durch Lues der gleiche Symptomenkomplex ausgelöst werden. Es ist heute durch die experimentellen Untersuchungen von Schapiro, Schauman und Tallqvist die Anwesenheit eines hämolytischen Toxns in den Leibern der Botriocephalen und die Erzeugung schwerer Anämien durch dieses Gift sichergestellt. Ebenso gewiß ist das Vorkommen von Perioden toxischen Eiweißzerfalles bei der Botriocephalus- wie bei der kryptogenetischen Biermerschen Anämie. In Analogie dazu sehen daher fast alle Autoren in der Einwirkung eines Toxins auf das Blut, und wie ich als wesentlich hinzufügen muß, vor allem auch auf das Knochenmark, die Ursache der vorläufig noch kryptogenetischen Fälle der Biermerschen Krankheit.

Durch diese Vielheit der erzeugenden Ursachen ist bereits festgestellt, daß die perniziöse Anämie keine ätiologische Einheit sein kann, sondern, wie man zu sagen pflegt, nur ein Symptomenkomplex. Da aber dieser Symptomenkomplex in einer geradezu unglaublichen Einheit[1] auftritt und bei allen ätiologischen Momenten immer und immer wieder in derselben Gestalt sich vor unseren Blicken entfaltet, so ist die Krankheit doch weit höher als ein beliebiges Syndrom zu taxieren. Die Lösung liegt in der Auffassung, daß der perniziösen Anämie eine ganz charakteristische, einheitliche und scharf ausgeprägte Funktionsstörung des Knochenmarkes zugrunde liegt, die freilich durch verschiedene Ursachen geschaffen werden kann. Es kann mithin das Leiden zwar nicht als Krankheitseinheit, wohl aber als einheitliche Organläsion aufgefaßt werden. Als besten Vergleich ziehe ich immer die Insuffizienz des Herzmuskels heran. Auch sie ist durch die verschiedensten Ursachen (Myokarditis, Klappenfehler, Arteriosklerose usw.) geschaffen. Auch hier entsteht schließlich dasselbe, höchst prägnante Krankheitsbild. Auch hier liegt eben eine eigenartige Funktionsstörung auf dem Boden der verschiedensten Ursachen vor, hier eine Läsion der Herzfunktion, dort bei der Biermer-Ehrlichschen Anämie eine Funktionsstörung des Knochenmarkes. Es handelt sich also tatsächlich um eine bestimmte Krankheit eines Organs.

Die perniziöse Anämie im Sinne Biermer-Ehrlich ist eine wohl stets toxogene Anämie, erzeugt durch Toxine verschiedenen Ursprungs, charakterisiert durch eine ganz bestimmte morphologische und funktionelle Änderung des Knochenmarkes. Unter dem Einfluß der Gifte entsteht ein starker Zerfall der roten Blutkörperchen, eine Insuffizienz der Leukopoëse und ein kompensatorischer Rückschlag der Erythropoëse in embryonale Bahnen. Durch die gleichen Toxine werden viele klinische Erscheinungen der Krankheit, die Blutungen, die Nervenveränderungen, die Störungen des Verdauungsapparates erzeugt.

[1] Cabot betont bei seinen 110 Beobachtungen die außerordentliche Monotonie der Erkrankung in allen Fällen.

Ätiologie der perniziösen Anämie.

I. Eine völlig sichergestellte Ursache des Leidens ist der **Botriocephalus latus.** Die durch diesen Bandwurm hervorgerufene Anämie zeigt alle Eigenschaften des von Biermer gezeichneten klinischen und des von Ehrlich entworfenen hämatologischen Bildes. Da fehlt auch nicht die kleinste Einzelheit. So ergibt die klinische Untersuchung die extremsten Hämoglobin- und Erythrocytenwerte bei hohem Färbeindex, die Achylie des Magens, die Netzhautblutungen, die Leukopenie mit hohem Lymphocytenprozentsatz; ja es kommen auch Fälle mit aplastischem gelben Knochenmark vor, bei denen erst das Mark der Rippen die Megaloblasten und die dominierenden ungranulierten Knochenmarkszellen zeigt. Die Botriocephalusanämie endigt tödlich, wenn nicht die Therapie die Ursache beseitigt und damit rasche und definitive Heilung des Leidens herbeiführt. Es wäre wirklich völlig unlogisch, nur wegen der Möglichkeit der Heilung diese Form von den übrigen zu trennen. Dieses Prinzip in die Pathologie eingeführt hätte ja die abenteuerlichsten und offenkundig unrichtigsten Folgen.

Auffällig ist zunächst, daß nur ein kleiner Teil der Träger des Botriocephalus mit Anämie erkrankt. Viele Autoren suchen den Grund darin, daß nur der absterbende und sich auflösende Wurm schädliche Folgen habe. Seitdem aber Schapiro auch die anämisierende Wirkung der Glyzerinextrakte normaler und bei nicht anämischen Menschen lebender Botriocephalen bewiesen hat, ist die vorstehende Annahme vielleicht nicht mehr unbedingt nötig. Möglicherweise treten die toxischen Substanzen indessen doch erst in Aktion, wenn sie durch Krankheit oder Absterben des Parasiten frei und resorptionsfähig geworden sind. Immerhin ist die Kette des Kausalnexus noch nicht vollständig klar, wenn auch die ursächliche Beziehung über jeden Zweifel erhaben steht. Welches spezielle Moment bei Vorhandensein eines Botriocephalus die Anämie wachruft, muß die Zukunft lehren. Manche Autoren denken an eine besondere Disposition der erkrankten Menschen; damit ist natürlich die Schwierigkeit der Erklärung höchstens verschoben.

Auch andere Bandwürmer haben wohl dieselben Wirkungen. Ich beobachtete schon zweimal Biermersche Anämie bei Taenia saginata[1] und von Friedeldij, Reckzeh und Dirksen ist ähnliches berichtet. Doch tritt bei diesem Bandwurm die Anämie noch viel seltener auf. Es liegt aber wegen

[1] Im ersten Falle wurde die Abtreibung des Wurmes wegen des desolaten Zustandes des Patienten nicht gewagt. Exitus. In der zweiten Beobachtung wurde die Anämie nach der Entfernung der Parasiten zunächst noch viel schlimmer; es kam aber plötzlich unter Arsen zur rapid vorwärtsschreitenden Genesung und zu Dauerheilung ohne Rezidive.

der Dauerheilung nach Beseitigung des Wurmes sicher nicht ein rein zufälliges Zusammentreffen vor.

Nach den Angaben von THEODOR, MOOSBRUGGER, BECKER, SANDLER (?) dürfte auch Trichocephalus dispar imstande sein, dieselbe Anämie auszulösen.

Dagegen ist es wenigstens bis jetzt für Ankylostomum nicht nachgewiesen, daß die bei diesem Blutsauger so häufige und so schwere Anämie den Charakter der BIERMER-EHRLICHschen annimmt. Alle eingehenden Beobachtungen (ZAPPERT, SANDWIRTH, MÜLLER und RIEDER, LICHTHEIM, ROSENQVIST, HYNEK, LIERMBERGER) und auch eine eigene ergeben stets eine gewöhnliche sekundäre Anämie mit niedrigem Färbeindex und ohne Megaloblasten und Megalocyten. Der Wurm äußert sich eben nur als Blutsauger, nicht als Toxinbildner.

II. Als wirkliche Ursache der BIERMERschen Krankheit zählt ferner das **Puerperium.** Schon die ersten Beobachtungen betreffen Fälle dieser Ätiologie. Freilich ist bisher das zur sicheren Klassifikation der Blutarmut während oder nach der Schwangerschaft unbedingt nötige Blutbild nur selten geschildert worden. Diese Lücke kann ich ausfüllen. Ich besitze eingehende Untersuchungen über 6 puerperale Anämien (3 letale, 3 geheilte), die alle das klassische Blutbild dargeboten haben, und was für die ursächliche Bedeutung der Gravidität besonders wichtig ist: die 3 geheilten Frauen sind im Gegensatz zur kryptogenetischen BIERMERschen Anämie rezidivfrei[1] geblieben; 2 haben sogar wieder geboren, ohne neuerdings zu erkranken. Zwei Dauerheilungen stehen jetzt bereits im 7. Jahre der Heilung. Es verhält sich also mit der Heilung hier genau so wie bei Botriocephalus. Freilich ist uns ebenso unklar, welches spezielle Moment der Gravidität die Toxine liefert.

In neuerer Zeit ist von verschiedenen Seiten die ätiologische Bedeutung des Puerperiums in Frage gestellt und das Fehlen von zuverlässigen neuen Beobachtungen betont worden. Indessen finden sich 3 Fälle auch in der Dissertation von NAUER aus der EICHHORSTschen Klinik 1897, ferner Beobachtungen von ELDES und MATTHEW 1903, SANDBERG 1905 (11 Fälle), HIRSCHFELD 1906, PLICOT, I.-D. Paris 1895.

III. Zu den Ursachen der Krankheit wird gewöhnlich auch die **Syphilis** gerechnet. Die ersten Beobachtungen stammen von FR. MÜLLER, sind aber wie fast alle später publizierten nicht ganz beweiskräftig, weil es sich lediglich darum handelt, daß bei Patienten mit perniziöser Anämie in der entfernteren Anamnese einmal Lues vorgekommen ist, oder daß die Sektion einige, meist sehr geringfügige, syphilitische Zeichen enthüllt hat. Bei der

---

[1] Auch ein puerperaler Fall von HAYEM war nach 5 Jahren noch rezidivfrei. Wie mir SANDOZ mitteilt, ist sein bekannter Fall puerperaler Anämie volle 12 Jahre rezidivfrei geblieben. Die Patientin entzog sich dann durch Wegzug der Beobachtung. Selbstverständlich liegt hier Dauerheilung vor.

großen Verbreitung der Lues gerade in Berlin (22% der Leichen eines Krankenhauses, an dem darauf nachgesehen wurde) ist hier der Kausalzusammenhang unsicher. Die GRAWITZsche Annahme, daß Knochenmarksgummata oder deren Narben und Sklerosierungen perniziöse Anämie auslösen könnten, ist abzulehnen, denn nur eine generelle (toxische) Schädigung der Organfunktion, nicht ein lokalisierter Prozeß kann überhaupt ätiologisch in Betracht kommen.

Eine eigene Beobachtung[1] hat meines Erachtens aber überzeugende Beweiskraft. Ich sah im Winter 1898/1899 einen jungen Mann mit dem vollständigen klinischen und hämatologischen Bilde der perniziösen Anämie, bei dem gleichzeitig eine schwere tertiäre Syphilis vorhanden war. Unter Arsenik- und Quecksilbertherapie ist dieser Patient von seiner enorm hochgradigen perniziösen Anämie geheilt und bis auf den heutigen Tag (unter steter Kontrolle!) rezidivfrei geblieben, die längste gesicherte Dauerheilung der bisherigen Literatur, außer bei Botriocephalus! Wer denkt nicht an die Fälle bei diesem Darmschmarotzer, die auch nur wegen erkannter Ursache und deren Beseitigung ohne Rückfall genesen sind!

IV. Eine lebhafte Erörterung geben seit längerer Zeit die Fälle von perniziöser Anämie, die wegen starker Magen-Darmerscheinungen auf gastrointestinale Intoxikation zurückgeführt werden. Zwar kann der gefundenen Anadenia ventriculi vorläufig keine große Bedeutung als Ursache des Leidens beigelegt werden; denn diese Affektion ist auch sonst nicht selten ohne jede Anämie. Für die Atrophie der Darmdrüsen und Follikel, die ein wichtigeres Argument in der Beweisführung gebildet hat, können wir heute nach den Untersuchungen von FABER und BLOCH zumeist nur noch kadaveröse Prozesse geltend machen. Eine Formolinjektion ins Peritoneum, sofort postmortem ausgeführt, läßt die Darmmucosa in vielen Fällen als intakt nachweisen, und bereits hat MARTIUS seine früheren Ansichten über diese Atrophie zurückgezogen.

Seit HUNTER wird dieser Autointoxikation eine große Zahl sonst kryptogenetischer Fälle der perniziösen Anämie zugerechnet, und namentlich auch vertritt E. GRAWITZ sehr entschieden diese Auffassung. Er sucht durch Darmdesinfektion, Magen- und Darmspülungen die Heilung zu erzielen, und sieht in den Erfolgen den Beweis der Richtigkeit seiner Theorie. Seine bisher publizierten Heilungen sind aber deshalb zweifelhaft, weil GRAWITZ eine ganz unscharfe Definition der perniziösen Anämie vertritt und den Blutbefund als nicht charakteristisch bezeichnet. Mit vollem Recht hat daher LAZARUS unlängst betont, daß die abweichenden prognostischen Anschauungen von GRAWITZ damit genügend erklärt seien. Besonders auffällig ist sodann die Tatsache, daß CABOT bei seinem enormen Material (110 Fälle) trotz gleicher Auffassung und gleicher Therapie der Krankheit

[1] AUSDERAU, I.-D., Zürich 1906 (vollständige Literaturübersicht!).

zwar Remissionen, nicht aber Dauerheilungen erzielt hat. In eigenen Fällen sind die therapeutischen Maßnahmen nach den Vorschlägen von Grawitz bisher in bezug auf Dauerheilung erfolglos gewesen, und dasselbe berichten Plehn und Erich Meyer und Heineke.

Wenn mithin aus der Therapie in dieser Frage vorläufig kein Rückschluß auf einen intestinalen Ursprung der perniziösen Anämie gezogen werden kann, so muß man auf anderem Wege versuchen, ein Urteil zu gewinnen.

Grawitz hält den Ausfall der Salzsäure als Desinfiziens für die Entstehung der Anämie für wichtig, indem toxische Produkte z. B. aus ulcerösen Prozessen der Mundhöhle, nicht zerstört wurden.

Da es aber zahlreiche Fälle von Achylia gastrica ohne Anämie gibt, so lehnen wohl fast alle Autoren, insbesondere Ewald, Senator, Albu mit Entschiedenheit die Bedeutung des Salzsäureausfalles für das Zustandekommen einer perniziösen Anämie rundweg ab. Dazu möchte ich ferner bemerken, daß ulceröse Prozesse im Munde entschieden sehr selten und nur auf der Höhe des Leidens als sekundäre Erscheinungen auftreten, mithin unmöglich genetisch eine Rolle spielen können. Sodann gibt es nicht selten hochgradige Anämien mit Fehlen der Salzsäure, ohne daß deshalb die Blutarmut eine progressiv perniziöse wäre. Vielmehr entspricht der Befund klinisch und hämatologisch einer einfachen sekundären Anämie und macht die Dauerheilung keine besondere Schwierigkeit.

Im weiteren glaubt Grawitz, daß bei Fehlen der Salzsäure ein mangelhafter Abbau der Eiweißkörper, ja sogar direkt toxische Produkte in Frage kommen; indessen ist darüber so lange eine Diskussion zwecklos, als diese Anschauungen sich nicht über Hypothesen erheben, und in der Pathologie des Stoffwechsels keine Stütze finden.

Es ist ferner sehr zu beachten, daß dieselben Darmstörungen nicht nur bei der Botriocephalusanämie vorkommen, wo sie ja unzweifelhaft sekundäre Reaktionen darstellen, sondern ebenso auch bei meinen drei geheilten puerperalen Formen, und im höchsten Grade auch bei der erwähnten luetischen vorhanden gewesen waren.

Es bleibt zu erörtern, wie weit eingehende Stoffwechseluntersuchungen für eine Erhöhung der Zersetzungsprozesse im Darm als Argumente für eine intestinale Autointoxikation herangezogen werden können. Da ergibt es sich, daß in der Mehrzahl der Fälle von perniziöser Anämie keine Vermehrung des Indikans, der Ätherschwefelsäuren, der flüchtigen Fettsäuren, der Ptomaine nachgewiesen ist. Bloch konnte auch an den Faecesextrakten keine vermehrte Giftigkeit, Strauss keine Erhöhung des urotoxischen Koeffizienten feststellen.

Es fehlt daher nach diesen chemischen Untersuchungen vorläufig jede Berechtigung, die perniziöse Anämie als Autointoxikation infolge vermehrter Darmfäulnis hinzustellen, wie gerade diejenigen Autoren, Bloch

und STRAUSS betonen, die weitaus die sorgfältigsten Untersuchungen auf diesem Gebiete vorgenommen haben. Mit Recht betont STRAUSS, daß natürlich jede Verbesserung der Ernährung schon jede Krankheit günstig beeinflussen könne, so daß weitgehende Schlüsse ex juvantibus nicht ohne weiteres zulässig sind.

Da bei der Botriocephalusanämie die Toxinbildung zwar wohl sicher eine intestinale vom Wurm ausgehende ist, eine Darmfäulnis aber trotz Durchfällen und anderen Darmstörungen nicht besteht, so ist es wohl einleuchtend, daß Toxine von ganz anderen Organen aus gleichfalls sekundär dyspeptische Symptome machen können.

V. Viele Autoren zählen chronische Blutverluste zu den Ursachen der BIERMERschen Anämie. Diese Auffassung ist irrig oder doch völlig unbewiesen. Vielmehr schafft die perniziöse Anämie eine hämorrhagische Diathese, die also erst eine Folge des Leidens ist. Niemals sieht man bei den hochgradigsten Blutungsanämien das hämatologische Bild der perniziösen Anämie auftreten.

Bei einer hämophilieartigen Affektion eines jungen Mädchens, dessen Menses jeweils enorm hochgradig gewesen waren und wiederholt nahezu zu Verblutungstod geführt hatten, der schließlich nach Jahren und ohne jede Komplikation (Sektion) eingetreten ist, war von einem der perniziösen Anämie entsprechenden Blutbilde niemals die Rede.

Wir sahen auch oben, daß die Blutverluste bei Ankylostomumanämie nie das charakteristische Bild der BIERMERschen Anämie erzeugen; auch bei chronischem Ulcus ventriculi sah ich selbst bei den allerhochgradigsten letalen Anämien nur das Bild der gewöhnlichen sekundären Anämie.

VI. Ungenügende Ernährung, chronische Obstipation, schlechte hygienische Verhältnisse, psychische Schädigungen und ähnliche Momente dürfen unmöglich als Ursachen der perniziösen Anämie erklärt werden, wenn nicht der Begriff dieses Leidens derartig verschwommen bleiben soll, daß jede Präzision der Diagnose aufhört. Auch täuscht man sich mit einer solchen, jeden wissenschaftlichen Anhaltspunktes entbehrenden Annahme nur darüber hinweg, daß die wahren Ursachen uns zumeist unklar sind und erst gesucht werden müssen.

VII. In früherer Zeit sind mehrfach Tumoren der Knochen als Ursache von perniziösen Anämien erklärt worden. Auch hier handelt es sich indessen nicht um eine wahre Ätiologie der BIERMERschen Anämie, sondern darum, daß schwere Anämien mit vielen Zügen des embryonalen Regenerationstypus neben leukämischen Prozessen vorhanden sind. Es gelingt in der Regel leicht, aus dem abweichenden Leukocytenbild die Diagnose leukämischer Affektionen zu stellen, zu denen freilich eine Erythropoëse nach dem Typus der BIERMERschen Anämie als Symptom gehören kann. Auch manche Leukämien bieten mitunter so zahlreiche Megalocyten und Megaloblasten bei Erhöhung des Färbeindex, daß man neben der unzweifelhaften Leukämie freilich nur hämatologisch eine perniziöse Anämie

diagnostizieren müßte. Es darf aber das Blutbild lediglich als Symptom und als biologische Reaktion, nicht als das Wesen der BIERMERschen Anämie, erklärt werden. Dies ist die einzig zulässige Auffassung. Da nun die gleichen Leukämien eventuell zunächst aleukämisch in bezug auf das Blut oder später infolge von Remissionen oder therapeutischer Beeinflussung wieder ohne Vermehrung der Leukocyten verlaufen können, so mag in einem Spezialfalle vorübergehend die Diagnose unmöglich sein.

(Siehe bei der Differentialdiagnose S. 277 und beim Kapitel Leukämie bei dem scheinbaren Übergang von perniziöser Anämie in Leukämie S. 367.)

VIII. Bei schwerer Malariaanämie kann gleichfalls, wie auch, jedoch als große Seltenheit, bei chronischer Sepsis ein Blutbild getroffen werden, das demjenigen der BIERMERschen Anämie äußerst nahe kommt; dabei sind aber die klinischen Erscheinungen doch so abweichend, daß man nicht von BIERMERscher Anämie sprechen darf, denn zu dieser Diagnose gehört nicht nur das EHRLICHsche Blutbild, sondern außerdem der scharf umschriebene klinische Symptomenkomplex von BIERMER. Die Sepsis als Ätiologie ist meines Erachtens noch nicht sichergestellt. Es könnte sehr wohl eine septische Komplikation sub finem vitae in einzelnen Fällen in Frage kommen.

IX. Chronische Bleiintoxikation wird in vereinzelten Beobachtungen, so von HAMEL und WOLFF als Ursache einer perniziösen Anämie erörtert; doch sind beide Beobachtungen durch die neutrophile Leukocytose abweichend. Eine Entscheidung, wie weit diese Auffassung berechtigt ist, dürfte noch nicht möglich sein. Denkbar wäre auch ein gelegentliches Zusammentreffen beider Leiden. Immerhin ist es nicht von vornherein unwahrscheinlich, daß ein Blutgift wie Blei denselben Symptomenkomplex verursachen könnte; auch sind von GRAWITZ bei heilbarer Bleianämie Megaloblasten gefunden worden.

X. Mehrfach ist auch Carcinom als Ursache der perniziösen Anämie erklärt worden. Dieser Ansicht ist mit äußerster Entschiedenheit entgegenzutreten. Die enorm hochgradige Krebsanämie schafft ein durchaus verschiedenes Blutbild[1]. Zwar sind bei Carcinom vereinzelte Megaloblasten in der Literatur mehrfach erwähnt. Einzelne Zellen können indessen zur Beurteilung niemals ernstlich in die Wagschale fallen; denn nicht eine einzelne Zelle, sondern der gesamte Bluttypus ist für perniziöse Anämie beweisend, und dieser ist bei Carcinom ein exquisit sekundärer mit niedrigem Färbeindex und nicht ein embryonaler. Dies kann sich freilich ändern, wenn eine eigentliche Carcinosis des Knochenmarkes entstanden ist. Alsdann kommt der embryonale Typus der Erythropoëse sehr stark zum Vorschein, und klinisch kann das Carcinom ja latent verlaufen. Da aber das

[1] Eine Beobachtung von ENGEL, Virch. Arch., Bd. 153 ist zu ungenügend mitgeteilt, um als Ausnahme der hier dargestellten Auffassung gelten zu können.

Blutbild in bezug auf die Leukopoëse erheblich abweicht, können solche Fälle sicher von perniziöser Anämie abgetrennt werden.

In ganz wenigen Fällen (Noorden-Israel, Scott, Bloch, A. Lazarus, Nauer) ist bei dem klassischen Blutbild der Biermerschen Krankheit überraschenderweise bei der Sektion ein kleines Magencarcinom gefunden worden. Es handelte sich aber stets um so kleine und nicht zerfallende Krebse, daß man unbedingt ein zufälliges Zusammentreffen beider Leiden annehmen muß, wenn man nicht die Entstehung des Carcinoms so erklären will, daß der Untergang der Magendrüsen durch die chronische Gastritis der perniziösen Anämie sekundär den Boden für die Carcinomentwicklung geschaffen hat. Noorden, Lazarus, Bloch, Scott, Nauer, Cabot betonen alle, daß nur zufällige Kombination vorliege.

Mitunter sind feste Kontraktionen des Pylorus[1] bei perniziöser Anämie gefühlt worden (schon unter den Fällen von H. Müller dann auch Nauer), die dann leicht zur Fehldiagnose Carcinom führen mußten. Ist aus äußeren Gründen eine Sektion unterblieben, so mußte der Beobachtende natürlich zu der irrigen Auffassung gelangen, es finde sich auch bei Carcinom das klinische und hämatologische Symptomenbild der Biermerschen Krankheit. In zwei derartigen Fällen habe ich mich in der Sicherheit meiner hämatologischen Diagnose im Gegensatz zu anderen Ärzten dadurch nicht beirren lassen, und die Sektion hat das völlige Fehlen des vorher so deutlichen Tumors ergeben.

Ich möchte hier überhaupt den Satz aufstellen, daß ein ätiologisches Moment für die Entstehung der perniziösen Anämie erst dann als gesichert gelten darf, wenn nach Beseitigung der Ursache der Kranke rezidivfrei und dauernd geheilt bleibt. Deshalb ist der Botriocephalus, deshalb das Puerperium (meine Fälle), deshalb die Lues (meine vorstehende Beobachtung) die tatsächliche Ursache. Für die anderen, kryptogenetischen Fälle ist wenigstens zurzeit dieses Postulat nicht erfüllt; es bleiben daher auch die angeschuldigten kausalen Momente noch unbewiesen.

XI. Französische Autoren sehen auch in chronischer Nephritis eine Ursache des Leidens, so Labbé et Salomon, Lortat et Jacob.

Nach meiner Auffassung handelt es sich nur darum, daß die bei Biermerscher Anämie nicht selten vorhandene sekundäre Nephritis klinisch etwas stärker hervortritt.

XII. Es gibt keine irgendwie gesicherte Beobachtung, daß aus Chlorose oder aus einer anderen schweren Anämie eine Biermersche entstehen kann.

---

[1] Gerade diese Fälle zeigen aufs drastische, wie das klinische Bild ohne Anerkennung des typischen und beweisenden Blutbefundes zu gar keiner diagnostischen Sicherheit führt und jede ungewöhnliche Erscheinung die früheren Annahmen über den Haufen wirft. Diagnosen per exclusionem stehen eben immer auf unsicherem Boden.

Vorkommen der perniziösen Anämie.

Die häufigere Erkrankung der Frauen ist seit der ersten Monographie durch H. Müller allgemein bestätigt worden; ebenso unterliegt keinem Zweifel, daß die Lebensjahre zwischen 30 und 50 besonders oft betroffen werden. Doch kommt die Krankheit auch noch nach dem 70. Jahre vor. (Ein 74jähriger Mann meiner eigenen Beobachtung stellt das späteste Vorkommen der bisherigen Literatur dar.)

Bei Kindern ist das Leiden selten. (Bei einem 12jährigen Mädchen sah ich eine typische Biermersche Anämie nach Taenia.) Botriocephalusanämien sind bei 13- und 14jährigen Kindern beschrieben (Schapiro, Podwissotzky). Nahezu alle Mitteilungen der Literatur sind zu ungenau und kaum verwertbar; für das frühe Kindesalter könnte man am ehesten einen Fall von Escherich bei einem 4jährigen Mädchen anerkennen, doch fehlt die Sektion und bestehen Lymphdrüsenschwellungen. Mit großem Zweifel sind Angaben über das Vorkommen innerhalb der ersten beiden Lebensjahre aufzunehmen. Hier ist bei vielen schweren Anämien die Rückkehr zum embryonalen Typus der Erythropoëse häufig, wodurch die Hauptkriterien des Leidens (Megaloblasten, Megalocyten, hoher Färbeindex) ihren hohen diagnostischen Wert verlieren. Da in dieser frühen Zeit auch die Leukopoëse an sich schon viel aktiver ist und die Lymphocytenwerte dominieren, so ist auch den Verhältnissen der weißen Blutkörperchen wenig Entscheidendes zu entnehmen[1].

Biermersche Anämie kommt bei allen Klassen der Bevölkerung vor. Ich sah sie bei Wohlhabenden und selbst in den reichsten Kreisen. Ein Dominieren bei der armen Bevölkerung, das früher angenommen wurde, ist sicher nicht vorhanden. Gerade umgekehrt könnte man das Vorherrschen bei der besitzenden Klasse verfechten.

Vielfach ist ein häufigeres Vorkommen in bestimmten Gegenden betont worden. Vor allem gilt Zürich als ein Hauptherd der Krankheit, die hier ja von Biermer entdeckt und schon von Lebert und Gusserow gesehen worden war. Auch jetzt noch kommen alljährlich eine Reihe von Fällen vor. Doch sah ich in Bern und Berlin die Krankheit ebenso häufig. Lazarus konstatierte für Berlin, daß 2 ‰ der Krankenhausaufnahmen Biermersche Anämien betrafen. Eine abnorme Seltenheit für München kann wenigstens heute auch nicht angenommen werden. Ich glaube, daß in allen Universitätsstädten die Krankheit nicht selten ist, weil sie hier erkannt wird. Wenn man sieht, mit wie vielen Affektionen sie überall noch verwechselt wird, so hat man nicht nötig, besonders disponierte Gegenden anzunehmen.

[1] Über einen vielleicht hierher zu rechnenden Fall siehe die unter meiner Leitung verfaßte Dissertation von Sorochowitsch, Zürich 1904.

Symptomatologie.

Recht ungenügend unterrichtet sind wir über die Anfangsstadien der Biermerschen Anämie. Zwar kann man den Anamnesen fast immer als „Frühsymptome“ Appetitverlust, Mattigkeit, schlechter Schlaf, Darmstörungen und natürlich auch auffällige Blässe entnehmen, aber ganz unsicher sind unsere Kenntnisse darüber, ob diese Symptome schon bei relativ geringer oder erst bei stark entwickelter Anämie auftreten, d. h. ob sie wirkliche Frühsymptome sind.

Es gehört zu den ganz typischen Erscheinungen dieser Krankheit, daß die Patienten erst bei sehr hochgradiger Blutarmut (zumeist Erythrocyten ca. 1 000 000) den Arzt aufsuchen. Äußerst selten, vom Rezidiv abgesehen, ist die allmähliche sukzessive Entwicklung der perniziösen Anämie zu verfolgen.

Diese für andere Anämien ganz ungewöhnliche Erscheinung wird dem Verständnis näher gerückt durch die Überlegung und den chemischen Nachweis (Jaksch-Erben), daß die roten Blutzellen der Biermer-Ehrlichschen Anämie nicht nur morphologische, sondern auch funktionelle Riesen sind, und daß dadurch klinische Erscheinungen zurückgedrängt werden, die bei gleicher Zahl der Erythrocyten aber funktioneller Minderwertigkeit derselben längst in schwerster Weise hervorgetreten wären. Ganz dieselbe Erscheinung vollzieht sich auch bei der Remission. Wie häufig wollen Patienten mit kaum 2 000 000 Erythrocyten die schwere Tagesarbeit wieder aufnehmen, weil sie sich schon ganz wohl fühlen. Das 12jährige Kind, dessen Blutkörperchenzahl in 4 Wochen von 520 000 auf 2 456 000 gestiegen war, hielt die Wiederaufnahme des Schulbesuches für ganz selbstverständlich; ja ich sah einen Mann, dessen Erythrocytenzahl 1 200 000 während vielen Monaten nicht überschritten hatte, beständig seinen Beruf als Hundescherer und Händler mit altem Eisen ausüben, und jedes Angebot der Spitalpflege mit den Worten zurückweisen, soweit sei es noch nicht! Bei welcher anderer Anämie käme so etwas vor?

Ich sehe keine Möglichkeit, diese so ungemein auffallenden Erscheinungen anders zu erklären als durch die Annahme einer besonders guten Funktion des vorhandenen Zellmaterials. Die relativ mäßige Reduktion des Serumeiweißes kann nicht wohl Ursache sein, weil analoge Erscheinungen bei der Chlorose absolut nicht vorkommen.

Vollbilder.

„Das voll entwickelte Symptomenbild der perniziösen Anämie ist von Biermer so meisterhaft beschrieben worden, daß alle späteren Beobachter nichts wesentlich Neues hinzugefügt haben.“ Diesen so oft ausgesprochenen Satz können wir bei aller Hochachtung vor der gewaltigen Leistung des Entdeckers ganz und gar nicht anerkennen. Es fehlte zu dem Bilde vor

allem der Blutbefund, der in allen zweifelhaften Fällen erst entscheidet, und diagnostisch alle klinischen Erscheinungen zusammen an Bedeutung weit überragt. Es fehlte ferner die Kenntnis des ebenfalls sehr wichtigen Magenbefundes; endlich waren die Nervenveränderungen erst sehr wenig, die Stoffwechselvorgänge überhaupt nicht bekannt.

Die subjektiven Empfindungen der Patienten mit BIERMERscher Anämie sind stets dieselben. Vor allem ist die Mattigkeit, die rasche Erschöpfung der Kraft die Hauptklage, nebenbei machen sich besonders geltend Schwindel, Herzklopfen, Atemnot, Schlaflosigkeit, schlechter Appetit und öfters dyspeptische, seltener nervöse Symptome.

Das Aussehen der Kranken ist charakteristisch, ja häufig so typisch, daß der Erfahrene auf den ersten Blick die Wahrscheinlichkeitsdiagnose stellt. Natürlich bietet die große Blässe und die auffällige Blutarmut der Lippen und der Mucosae eine der deutlichsten Erscheinungen; ganz besonders typisch ist aber das strohgelbe (so der Ausdruck von BIERMER) citronenfarbene (Vergleich der amerikanischen Autoren) Kolorit, das oft an Ikterus denken läßt, für den aber die Urinuntersuchung keine weitere Anhaltspunkte bietet. Diese Zitronenfarbe ist gänzlich verschieden von dem Alabasterweiß der Chlorose und dem fahlen Weiß der sekundären Anämie (Carcinom usw.). Dabei findet sich häufig eine leichte Gedunsenheit des Gesichtes, dessen matter Ausdruck trotz fehlender Abmagerung das ernste Leiden verrät. Der Ernährungszustand ist gewöhnlich ein guter, trotz hochgradigster Anämie; Komplikationen, besonders Appetitmangel und heftige Durchfälle können aber selbstverständlich auch starke Abmagerung zur Folge haben. Die Haut des Körpers ist trocken, schuppt sich leicht ab. Öfters fallen abnorme Pigmentationen auf, deren Ursachen nicht immer klar sind. (Angeboren? Arsen? Affektion des chromaffinen Systems?) BIERMER diagnostizierte deshalb sogar einmal Morbus Addison. Geringe Ödeme der Knöchel fehlen selten. In manchen Fällen sind, vorwiegend auf den Streckseiten der Extremitäten, feine Purpuraflecken zu entdecken.

Die Zunge ist meist nicht belegt. Auf der äußerst blassen Gingiva und am Palatinum sind kleine Petechien häufig. Nicht selten zeigen sich in vorgerückteren Stadien Nasen- und Zahnfleischblutungen. Unter diesen Umständen begegnet man, wenn auch nur selten, Stomatitis und nekrotische Angina und weist die ausgeatmete Luft den charakteristischen Geruch der Blutzersetzung auf. Auf der Zunge und am Boden der Mundhöhle werden öfters kleine Bläschen und schmerzhafte Geschwüre gesehen. Mitunter besteht, besonders kurz vor dem Tode, starker Foetor ex ore.

Am Gefäßsystem sind als abnorme Verhältnisse Nonnensausen, labile, fast immer etwas erhöhte Pulszahlen, sehr oft mäßige, seltener starke Dilatationen des Herzens und vor allem Geräusche zu verzeichnen. Nach Art der accidentellen Geräusche sind es zumeist systolische, mit Maximum

an der Hörstelle der Pulmonalis, häufig hört man sie auch an der Mitralis und oft über allen Klappen; aber auch diastolische accidentelle Geräusche, zuerst wohl von H. MÜLLER, dann von SAHLI beschrieben, gehören nicht zu den Seltenheiten. Die Intensität der Geräusche nimmt mit der Anämie zu und ist in schweren Fällen sehr bedeutend, und vielfach führen sie zur Fehldiagnose Endokarditis. Die Verstärkung des zweiten Pulmonaltones könnte hierin bestärken, wenn diese Erscheinung nicht als eine häufige bei allen Anämien bekannt wäre.

Die Lunge zeigt gewöhnlich keine besonderen Befunde, vor allem werden pneumonische Erscheinungen vermißt. Dyspnoë ist natürlich bei Anstrengungen und oft schon in der Ruhe, besonders präagonal, vorhanden. Lungenödem ist in den letzten Lebensstunden sehr häufig und kann ganz plötzlich und unerwartet auftreten.

Störungen des Magen-Darmkanals gehören zum gewöhnlichen Bild der Krankheit. Überaus häufig ist Appetitlosigkeit und Abneigung vor Fleisch, nicht selten tritt Erbrechen auf, gewöhnlich sehr rasch nach der Nahrungsaufnahme, und in schweren Fällen wird häufiges und stürmisches Erbrechen beobachtet. Mitunter fühlt man, wie schon oben erwähnt, den kontrahierten Pylorus als harten Tumor. Der Magen ist nicht erweitert und nicht empfindlich, sofern nicht gerade Erbrechen vorhanden ist. Höchst charakteristisch ist die Funktion des Magens nach Probemahlzeiten, und zwar besteht hierin kein prinzipieller Unterschied, so verschieden auch die Ätiologie sein mag. Zunächst fällt die gesteigerte Motilität auf. Will man eine Stunde nach dem Probefrühstück den Magen aushebern, so erhält man keinen oder nur höchst spärlichen Inhalt. So sieht man sich gezwungen, schon nach ½ Stunde Mageninhalt zu entnehmen, und ist auch jetzt von der geringen vorhandenen Menge überrascht. Der gewonnene Saft enthält in der großen Mehrzahl der Fälle weder freie Salzsäure noch Pepsin, noch Labferment, noch Labzymogen, ebenso fehlt Milchsäure und vermehrter Schleim. Viel seltener ist freie HCl in geringer Menge nachweisbar. Man hat also den Befund der Achylia gastrica als Ausdruck der chronischen Gastritis mit Untergang des secernierenden Drüsenepithels. Gleichzeitig besteht Hypermotilität. Dieser geschilderte Befund ist typisch und diagnostisch wertvoll, zumal er dominierend häufig gefunden wird. (Ich habe bei zahlreichen Untersuchungen überhaupt nie andere Verhältnisse getroffen!) Ist verringerte Motilität wie in einzelnen Beobachtungen der Literatur zu verzeichnen, so liegen wohl Komplikationen vor, oder ist der Magen schon vor der perniziösen Anämie krank gewesen, sofern überhaupt BIERMERsche Anämie vorliegt.

Die Darmfunktionen sind gleichfalls häufig gestört, und zwar beobachtet man oft Durchfälle, die mit Obstipation abwechseln können. Die mikroskopische Untersuchung auf Parasiteneier sollte niemals unterlassen

werden. Die Durchfälle sind oft sehr reichlich, so daß sogar an Typhus gedacht wurde.

Der Leib ist nicht empfindlich, oft aber aufgetrieben oder durch Ascites oder Meteorismus ausgedehnt. Seröse Ergüsse können freilich im Leben nur selten nachgewiesen werden, da sie zu geringfügig sind.

Gar nicht selten ist die Leber etwas vergrößert, während die Milz zumeist normale Grenzen innehält; doch gibt es davon Ausnahmen, und ich habe relativ oft mäßig große, eben deutlich palpable Milztumoren gefunden. Niemals sollte dieser letztere Befund in der Diagnose stutzig machen oder gar den ganz unklaren Begriff der Anaemia splenica hervortreten lassen. Die Nierenfunktionen sind, wenigstens nach kryoskopischen Untersuchungen (Strauss) beurteilt, normal. Leichte Albuminurie kann in zahlreichen Fällen gefunden werden. Der Urin ist gewöhnlich dunkel, auch bei normaler Menge; seine Färbung beruht auf erheblich gesteigerten Urobilinmengen. Das Indikan ist in vielen Fällen nicht vermehrt, in anderen deutlich gesteigert; doch wechselt die Intensität der Reaktion stark.

Die Harnsäurewerte sind zumeist normal, aber mitunter sehr schwankend. Tyrosin wurde nur vor dem Tode gefunden, Leucin bisher nicht mit Sicherheit. Auch im Kot konstatierte v. Noorden bedeutende Urobilinmengen.

Die Diazoreaktion traf ich wie andere stets negativ. Theoretisch wichtig ist die sehr große Eisenausscheidung durch den Urin (Damaskin, Jolles, Winkler, Hueck; R. Schmidt verzeichnet sogar eine Zeitlang Hämoglobinurie).

Gallenfarbstoff fehlt selbst bei deutlich vorhandenem Ikterus.

Mitunter sind die Knochen ausgesprochen druckempfindlich. Eine Lymphdrüsenschwellung ist niemals durch die Krankheit als solche bedingt.

Entzündliche oder thrombotische Erscheinungen fehlen im ganzen Verlauf der perniziösen Anämie so gut wie vollständig, und dieses zuerst von H. Müller, dann von Birch-Hirschfeld betonte negative Symptom hat diagnostischen Wert und ist aus Blut- und Knochenmarksbefund zu erklären. (Fehlen der Blutplättchen und der Fibrinvermehrung.)

Sehr mannigfaltig sind die Störungen des Nervensystems. Neben der bereits erwähnten sehr häufigen Apathie kommt viel seltener eine abnorme Reizbarkeit zum Vorschein. Diese führte in einem meiner Fälle direkt zu Brutalität und zur Ehescheidung des vorher in seinem Gefühlleben ganz normalen Gatten. Bei hochgradigen Anämien sind Halluzinationen, Delirien, Fluchtversuche und endlich schweres, mehrere Tage andauerndes Coma gesehen worden.

Funktionelle Störungen der Nerven und degenerative Prozesse werden seit Lichtheim und Minnich in manchen Beobachtungen erwähnt. Mitunter sind die Läsionen unbedeutend, müssen gesucht werden und bestehen

nur in Paresen der Extremitätenmuskeln, in Anästhesien und Parästhesien der periphersten Gebiete, in Abschwächung oder Erlöschen der Patellarsehnenreflexe, Babinskischen Phänomen. In anderen Fällen treten aber diese nervösen Symptome schon recht frühzeitig auf und führen zu starker Ataxie und zu einem des Tabes sehr ähnlichen Symptomenkomplex (Pupillenstarre, Sensibilitätsstörungen, erloschene Patellarsehnenreflexe, Ataxie, Blasen- und Mastdarmstörungen). Weit seltener kommen Erhöhungen der Reflexe und spastische Erscheinungen zum Vorschein, die als initiale Prozesse zu den schweren tabesähnlichen überführen können.

Auch hemiplegische Attacken, Paresen der Gesichtsmuskulatur und andere cerebrale Symptome sind beobachtet worden und können ohne Schwierigkeit erklärt werden durch pachymeningitische, zuweilen sehr ausgedehnte Blutergüsse. Nur ganz ausnahmsweise kommen größere Hirnblutungen vor.

Die erwähnten Nervenstörungen gleichen außerordentlich dem von Strümpell entworfenen Bilde der kombinierten Systemserkrankung, bei der meistens schwere Anämie ausdrücklich angegeben wird. Leider fehlen zurzeit noch alle hämatologischen Untersuchungen, und es wäre nicht unmöglich, daß zum Teil echte perniziöse Anämien vorgelegen haben.

Der Stoffwechsel der perniziösen Anämie ist hochgradig gestört, obwohl manche frühere Untersuchungen nur geringe Alterationen, ja sogar Eiweißansatz verzeichnet hatten. Die ganz vortreffliche Studie von Rosenqvist hat vollständige Aufklärung der früheren oft widersprechenden Angaben gebracht, und gezeigt, daß Perioden von pathologischem Eiweißzerfall trotz genügender Nahrung und der nötigen Calorienzahl und Perioden von N.-Ansatz miteinander wechseln können. Ebenso findet sich zeitweise eine hochgradige Steigerung in der Ausscheidung der endogenen Purinkörper, ohne daß ein Parallelismus zwischen N-Bilanz und Purinwerten bestände. Bei Beginn der Blutregeneration wird oft bei beginnendem N.-Ansatz eine mächtige Steigerung des Purin-N. und der Phosphorsäurewerte für einige Tage konstatiert, die aber bald wieder abfallen. Mit der fortschreitenden Rekonvaleszenz nähern sich sämtliche Befunde mehr und mehr normalen Verhältnissen. Der Grad der Anämie und das Fieber haben gar keinen Einfluß auf den Eiweißzerfall, den Rosenqvist als reine Toxinwirkung auffaßt. Die Eiweißverluste sind zu groß, als daß sie allein aus dem Blute hergeleitet werden könnten, es ist deshalb hauptsächlich eine Schädigung der Gewebe anzunehmen, zumal sogar durch kompensatorische Mehrleistung des Knochenmarkes die Erythrocyten und Hgl.-Werte in der Periode des Eiweißzerfalles noch zunehmen können.

Daß die Oxydationsprozesse des Organismus trotz schwerster Anämie nicht leiden, ist heute von allen Autoren anerkannt. Die Resorption der Nahrung erleidet selbst in den schwersten Stadien keinen Schaden.

An den Sinnesorganen werden bei perniziöser Anämie recht häufig Störungen konstatiert. Seit BIERMER achten wir auf die Retinalblutungen, die gewöhnlich streifenförmig neben den Gefäßen verlaufen; in seltenen Fällen aber so intensiv aufgetreten sind, daß schwere Sehstörungen daraus entstanden. Die Retina ist natürlich äußerst blaß, die Venen verlaufen stark geschlängelt. Die diagnostische Bedeutung der Retinalblutungen ist eine beschränkte, da man sie durchaus nicht selten auch bei Carcinom auftreten sieht und sie andererseits bei der BIERMERschen Anämie während der ganzen Dauer des Leidens oder bis kurz vor dem Tod vermißt werden können.

Gehörstörungen sind bei schwerer Anämie häufige Erscheinungen, die durch verschiedene Momente der Krankheit hervorgerufen werden.

Zum Bilde der BIERMERschen Anämie gehören fieberhafte Temperaturen, die nur sehr selten ganz vermißt werden, aber öfters nur zeitweise in Beobachtung kommen. In einzelnen Fällen ist hohes und kontinuierliches, öfters aber ein mäßiges und sehr unregelmäßiges, langdauerndes Fieber (38—38,5) vorhanden. Mitunter kommen unter schweren klinischen Erscheinungen sehr hohe Temperaturen (40—40,5) für ganz kurze Zeit zur Beobachtung, die zu Verschlimmerung und Tod, manchmal aber auch zur definitiven Heilung führen und dann wie Krisen aufgefaßt werden.

Das Fieber geht dem toxischen Eiweißzerfall nicht parallel, auch nicht den Blutveränderungen. Schweiße werden nie beobachtet.

BLUTBEFUNDE.

Von höchster Bedeutung für die Diagnose und Auffassung der perniziösen Anämie ist der Blutbefund, der natürlich bei einer, die Funktion des Knochenmarkes in erster Linie berührenden Affektion ein ganz besonderes Interesse beanspruchen darf.

Die Gesamtblutmenge ist zweifellos herabgesetzt, und wie Sektionen zeigen, häufig in sehr starkem Grade. Durch die verminderte und ungenügende Zellbildung muß natürlich die Plasmamenge relativ sehr stark vermehrt sein und damit der Eiweißgehalt, das spezifische Gewicht und der Trockenrückstand des Gesamtblutes eine starke Reduktion erfahren. Der Eiweißgehalt in den roten Blutkörperchen (funktionelle Riesen!) ist vermehrt (JAKSCH, DUNIN usw.), im Serum aber vermindert, doch nach den bisherigen Analysen auffällig gering und in starkem Gegensatz zu Carcinom und anderen kachektischen Anämien. Indessen sind hier neue Untersuchungen[1] nötig, die Rücksicht nehmen auf die Perioden des

[1] In der Tat gibt GRAWITZ für die von ihm aufgestellte Kategorie der „tödlich verlaufenden Kachexien ohne anatomisch nachweisbare Ursache", die nichts anderes als BIERMERsche Anämien sind, vermehrten Eiweißzerfall an.

Eiweißzerfalls und Eiweißansatzes, die wohl sicher ihren Einfluß auch auf das Blutserumeiweiß entfalten werden.

Die Gerinnung des Blutes ist herabgesetzt; kleine Stichwunden bluten oft auffällig lange nach. Der herausquellende Blutstropfen sieht wässerig aus und zersetzt sich oft in kürzester Zeit unter Serumausscheidung. Französische Autoren legen großes diagnostisches Gewicht auf die mangelhafte Trennung des Blutkuchens vom Serum; doch stimmen viele Forscher dieser Ansicht nicht zu. Hämolytische Vorgänge sind bisher nur selten nachgewiesen. Die Zahl der Blutplättchen ist sehr stark reduziert. Das Fibrinnetz fällt spärlich aus.

Die roten Blutkörperchen sind in ihrer Zahl enorm herabgesetzt. Wenn schon Werte nahe einer Million im mm^3 häufig bei der ersten Untersuchung gefunden werden, so sind in den Vollstadien Zahlen von 800 000, 600 000, 400 000 die Regel, ja selbst tiefere Werte durchaus nicht selten. Bekannt ist der Fall von QUINCKE mit 143 000, der in Remission überging; ich selbst habe einmal nur 138 000 als tiefste bisher beobachtete Zahl konstatiert.

Selbstverständlich ist auch das Hämoglobin immer ganz bedeutend reduziert, und bei den Vollbildern werden gewöhnlich 20—30%, in den ganz schweren Fällen 12—10—8—7% gefunden. [Über die zuverlässige Feststellung so tiefer Erythrocyten und Hämoglobinzahlen siehe S. 26 und 34.]

Zu den auffälligsten Erscheinungen der Krankheit gehört die absolut sichere, tausendfach festgestellte Tatsache, daß die Erythrocytenwerte relativ stärker herabgesetzt sind als die Hämoglobinzahlen, also ein hoher Färbeindex gefunden wird. Damit setzt sich der Blutbefund in großen Gegensatz zu fast allen anderen Anämien. Die Erklärung ist einfach und oben bereits vielfach erörtert worden. Durch die Rückkehr der Erythropoëse in embryonale Bahnen kommt es zur Bildung abnorm großer, abnorm hämoglobin- und eiweißreicher Erythrocyten, die schon durch ihre Größe in den Präparaten auffallen, sowohl in der Zählkammer als im Ausstrich.

Diese zuerst von HAYEM und QUINCKE, ganz besonders aber von LAACHE und dann von EHRLICH betonten Beziehungen sind heute von den morphologisch arbeitenden Hämatologen allgemein anerkannt (z. B. außer den erwähnten Autoren von TÜRK, LAZARUS, ROSENQVIST, ERBEN, STRAUSS und ROHNSTEIN, PAPPENHEIM, ERICH MEYER, SAHLI usw.).

Viele biologische Erscheinungen lassen sich gar nicht anders verstehen. CAPPS hat auch den Volumenquotienten der Zellen (siehe Seite 52) erhöht gefunden.

Die Erhöhung des Färbeindex ist so unzweifelhaft vorhanden, und habe ich sie in gegen 70 Fällen so konstant gefunden, daß ich ihr einen diagnostisch sehr hohen Wert beilegen muß. E. GRAWITZ, der diese Ermittlungen immer noch für irrig er-

klärt, glaubt, es würden die Mikro- und Poikilocyten bei der R.-Bestimmung nicht mitgezählt, so daß daraus Irrtümer hervorgehen. Nun fehlt in tadellosen Ausstrichspräparaten eine Poikilocytose stärkeren Grades geradezu sehr häufig, und doch ist der Färbeindex bedeutend erhöht. Ganz ausgesprochen wird die gleiche Erfahrung bei der Remission gemacht, und Hayem und Erich Meyer und Speroni wiesen den hohen Färbeindex auch für embryonales Blut nach, wo von Mikrocyten keine Rede ist. Übrigens mache ich mich anheischig, den kleinsten Poikilocyten in der Zählkammer zu erkennen, und habe ich selbstverständlich stets auch diese Gebilde mitgezählt.

Erst nach eingetretener Remission oder bei stärkeren Komplikationen, Tuberkulose, Nephritis, starken Ödemen kann man etwas niedrigere Färbeindexe feststellen. Viele klinische Angaben aus früherer Zeit, die niedrigen Hämoglobinwert angeben, sind nicht genügend zuverlässig oder mit schlechten Apparaten (Fleischl) erhalten; auch darf man in dieser Frage nicht vergessen, daß auf den Kliniken vielfach nicht einmal die Assistenzärzte, sondern Studenten und Famuli die Bestimmungen vornehmen. In meinen letzten 40 Fällen habe ich ohne jede Ausnahme, bei der sorgfältigsten Ermittlung der Werte, in ganz besonderer Berücksichtigung der vorliegenden Einwände, erhöhte Färbeindexe durch eigene Untersuchung festgestellt.

In Strauss und Rohnstein fehlt hoher Färbeindex nur bei den Komplikationen mit Basedow und Nephritis und sonst nur bei 2 nur je einmal untersuchten Fällen.

Die mikroskopische Betrachtung der roten Blutkörperchen ergibt (siehe Tafel VII) das Vorherrschen gut hämoglobinhaltiger Zellen mit etwas vergrößertem Durchmesser, dann das gewöhnlich reichliche, mitunter indessen nur spärlichere Vorkommen eigentlicher hämoglobinreicher Megalocyten (12 und mehr μ Durchmesser). Sehr wechselnd ist die Menge der Mikro- und Poikilocyten, die öfters zahlreich sind, aber mitunter fast völlig vermißt werden. Einige, aber fast immer nur wenige Erythrocyten sind geringer hämoglobinreich. Der gute Hämoglobingehalt ist mit jeder Sicherheit schon aus dem Nativpräparat zu erkennen. Polychromatische Zellen sind gewöhnlich ziemlich häufig, können aber bei den schwersten Zuständen fast ganz fehlen, so daß sie hier sicherlich als jugendliche Zellen in die Zirkulation übergehen.

Basophil gekörnte Erythrocyten können im allgemeinen in ansehnlichen Mengen bemerkt werden; bei schweren Zuständen sind sie spärlich, vor dem Tode gewöhnlich nicht vorhanden; dagegen überschwemmen sie zu Tausenden in den Stadien ausgesprochener Remission das Blut. Sie sind die Anzeichen regenerativer, aber pathologischer Erythropoëse des Knochenmarks, unter dessen Einfluß sie entstehen, niemals durch peripher einwirkende Gifte. (Siehe S. 83)

Das Vorkommen kernhaltiger roter Blutkörperchen ist ebenfalls ein sehr launenhaftes. Mitunter trifft man sie reichlich, mitunter muß man sie sehr lange suchen oder fehlen sie auch ganz. Außer zu Zeiten ausgesprochener Besserung überwiegen die Megaloblasten, teils

mit jungem chromatinarmen großen Kern, teils mit kleinem pyknotischen Nucleus.

Da ihre Anwesenheit sehr große diagnostische Bedeutung verdient, so muß in einem zweifelhaften Falle sorgfältig und lange auf Megaloblasten gesucht werden. Häufig ist Kernzerfall, seltener Mitose nachweisbar. Megaloblasten sind bei eintretender Besserung besonders zahlreich im Blute, mitunter aber auch kurz vor dem Tode. In diesem letzteren Falle muß man eine Schädigung des Knochenmarkes in dem Sinne annehmen, daß das Organ die ihm innewohnende Fähigkeit verloren hat, größere Mengen unreifer Elemente vor dem Übertritt ins Blut zurückzuhalten. Bei ganz schweren Zuständen können Megaloblasten, besonders wenn die aplastische Form der Krankheit vorliegt, ganz oder fast ganz vermißt werden.

Die weißen Blutkörperchen sind bei perniziöser Anämie, wenige Spezialfälle, z. B. Blutkrisen oder Komplikationen abgerechnet, stets vermindert, und zwar betrifft die Reduktion in allererster Linie die dem Knochenmark entstammenden polymorphkernigen neutrophilen Elemente, während eine wesentliche Verminderung der Lymphocyten bei der Intaktheit des lymphatischen Apparates gar nicht, oder nur durch Komplikationen entsteht.

So begegnet man trotz Leukocytenzahlen von 4000, 3000, 2500 und tiefer vielfach 1500—2000 Lymphocyten, das heißt sehr hohen Prozenten: 40—50—60% Lymphocyten, während die Knochenmarkselemente relativ, prozentlich, besonders aber absolut bedeutend zurückgedrängt sind, ein Bild, das aufs glänzendste die schwerste Markinsuffizienz dokumentiert.

Die Mononukleären und Übergangsformen, sowie die eosinophilen Zellen erleiden die gleichen Einbußen und das Auftauchen von Myelocyten (1—2% gewöhnlich) bestärkt uns nur weiter in der Ansicht, daß schwere Knochenmarksalterationen vorliegen müssen.

Dieses leukocytäre Blutbild ist in ca. 90% der Fälle in der geschilderten typischen Weise vorhanden; Ausnahmen (z. B. Lymphocytenverminderungen) kommen bei Komplikationen vor (besonders bei Durchfällen und Erbrechen), die eben alle Gesetze durch die Herrschaft neuer Gesetze alterieren, nicht aber prinzipielle Auffassungen damit berühren.

Unter Umständen erfährt das Leukocytenbild der perniziösen Anämie eingreifende Änderungen. Wenn eine entschiedene Besserung eintritt, so verrät das Knochenmark seine erneuerte Tätigkeit nicht nur durch eine Blutkrise mit viel kernhaltigen roten Blutkörperchen, sondern auch durch eine Leukocytose mäßigen Grades. Sie wird besonders bei gelungener Abtreibung eines Bandwurms beobachtet.

Das Blut der perniziösen Anämie kann also folgende häufiger vorkommende Typen aufweisen:

1. Häufigstes Bild: Perioden der Verschlimmerung und Besserung greifen in einander ein.	2. Schwerste Zustände: besonders vor dem Tode.	3. Beginnende Besserung:	4. Fortschreitende Erholung:
Polychromasie häufig	Polychr. selten od. zuletzt 0.	Polychr. sehr häufig	Polychr. häufig, allmählich aber abnehmend
Basophile Granulation häufig	B. Gr. selten od. zuletzt 0	B. Gr. enorm häufig	B. Gr. häufig, aber in steter Abnahme
Kernhaltige Erythrocyten ab u. zu	K. E. selten od. 0, oft aber agonal noch reichlich	K. E. häufig (Blutkrisen!)	K. E. in steter Abnahme
Leukocyten ca. 2—4000	L. enorm reduziert	Kurzdauernde mäßige Leukocytose 8—15000	Allmählich. Anstieg 3000—4000—6000
Polymorphkernige neutrophile Zellen (N.) ca. 1000—2000	N. äußerst reduziert, oft nur noch 500—100!	N. stark vermehrt	N. in steter Zunahme von 2000—4000—6000

Die Blutbefunde in der Remission sind verschieden. Gewöhnlich bleibt anfänglich der embryonale Typus der Regeneration bestehen und ist außerordentlich ausgesprochen. So bestimmt man oft 60% Hämoglobin und 2 Millionen R. oder 90% Hämoglobin und ca. 3 000 000. Dabei ist die Anisocytose nur noch geringfügig; aber ganz allgemein sind die roten Blutkörperchen in ihrem Durchmesser um 2—3 μ größer als normal, was besonders bei der Reproduktion eines Blutpräparates mit Zeichenapparat in die Augen fällt. Die Poikilocytose ist völlig verschwunden, der Hämoglobingehalt der einzelnen Zelle, entsprechend dem hohen Färbeindex, ein guter. Vereinzelt habe ich selbst bei 70% Hämoglobin noch ganz ausgesprochene Megaloblasten getroffen. Die Leukocytenzahl ist normal geworden, auch die Verteilung der einzelnen Arten weicht nur noch geringfügig von der Norm ab.

Bei länger anhaltender Remission treffe ich allmählich völlige Parallele zwischen Hämoglobin und Erythrocytenzahl, mitunter später auch normalen Typus der Blutbildung bei mäßigem Zurückbleiben des Hämoglobins.

Der Blutbefund der aplastischen BIERMERschen Anämie mit gelbem fetthaltigen Mark ist charakterisiert durch völliges oder nahezu vollständiges Fehlen der Reaktionsphänomene des Knochenmarkes. Vor allem fehlen Erythroblasten; die Leukocyten sind spärlich, insbesondere die neutrophilen Zellen. Basophil granulierte R. sind bisher stets vermißt worden. Polychromasie fehlt oder ist äußerst spärlich. VAQUEZ et AUBERTIN konnten keine Poikilocytose und fast keine Blutplättchen wahrnehmen. Ausgesprochene Megalocyten fehlen gewöhnlich.

Der Färbeindex ist, wo er berechnet wurde, doch hoch ausgefallen, so bei Schauman, Blumenthal, Ausderau, Zeri, Acunna, oder wie bei Hirschfeld = 1,0, weil eine mäßige Vergrößerung der Zellen doch vorhanden ist und zur Erhöhung des F.-I. genügt.

Verlauf des Leidens.

Während die Fälle der ersten Beobachtungen Biermers ausnahmslos letal geendigt hatten, und daher zur Charakterisierung der Krankheit die Worte progressiv und perniziös schon in der Namengebung verwendet worden waren, so kennen wir heute so viele abweichende Verlaufstypen, daß von allen Seiten an den Ausdrücken progressiv und perniziös gerüttelt wird.

Zunächst sind Heilungen, und zwar Dauerheilungen ohne jedes Rezidiv, für die Botriocephalusanämie mit jeder wünschenswerten Sicherheit festgestellt. Es war ja schon von vornherein zu erwarten, daß die Erkennung der Ursachen, und die Möglichkeit, dieselben zu beseitigen, dem Verlauf des Leidens Einhalt gebieten mußte. Ganz dieselben Erfahrungen konnte ich auch bei den durch Puerperium und Lues hervorgerufenen, zum Teil ganz enorm hochgradigen und desolaten Erkrankungen von Biermerscher Anämie sammeln. Ist einmal die entscheidende Wendung zum Besseren eingetreten und das kausale Moment entfernt, so erfolgt die Heilung glatt und erweist sich als definitive ohne jedes Rezidiv.

Ganz anders verhält es sich nun mit der immer noch die große Mehrzahl der Fälle bildenden kryptogenetischen Form. Wie besonders Lazarus überzeugend nachgewiesen und Cabot an Hand eigener und sehr großer Erfahrung bestätigt hat, ist hier eine Dauerheilung bisher nicht sichergestellt. Zwar kommen sehr häufig Remissionen mit anscheinend vollkommener Heilung vor, die 2—3 ja 5 Jahre andauern mögen, aber früher oder später zerstört ein Rezidiv und endlich ein letaler Rückfall alle Illusionen. Diesen Ansichten muß ich auf Grund eigener, ebenfalls sehr zahlreicher Beobachtungen durchaus beistimmen. Ganz gewöhnlich wird zunächst volle Remission erzielt, nach ½—1—2 Jahren oder später erscheint ein Rezidiv. Wiederum „Heilung". Ein 2., 3., 4. Rückfall kann nochmals glücklich besiegt werden; aber ein weiteres Rezidiv mit fatalem Ausgang ist nicht mehr abzuwenden. So habe ich mich schon wiederholt am Ende eines Jahres gefreut, 10 geheilte Fälle vorweisen zu können; aber am Schluß des folgenden Jahres waren wiederum 2 oder 3 Patienten der Krankheit erlegen, und wohl neue, zunächst erfolgreich Behandelte an ihre Stelle getreten, aber nach abermals einem Jahre mußte die frühere schmerzliche Erfahrung wieder gemacht werden.

Die Unheilbarkeit der Krankheit wird von der großen Mehrzahl der Autoren vertreten, so außer von den bereits erwähnten Autoren LAZARUS und CABOT, die ganz besonders sorgfältige Nachforschungen über das endgültige Schicksal angestellt haben, auch von BLOCH, NAEGELI (60 kryptogenetische Fälle) HIRSCHFELD, SENATOR, BRAMWELL, PLEHN. Von den 62 Beobachtungen der Monographie MÜLLERS werden nur 5 Fälle als geheilt mitgeteilt; davon ist Fall 24 unsicher und für eine Beurteilung zu ungenau wiedergegeben. Bei 27 handelt es sich sicher, bei 30 wahrscheinlich um schwere Chlorose. Fall 32 ist eine puerperale Form, deren Heilung uns nicht in Erstaunen setzt. Bei Fall 46 muß man nach der Anamnese und dem Palpationsbefund (flacher kinderfaustgroßer Tumor der Reg. pylorica) an Ulcus ventriculi denken.

Von vielen Ärzten werden Nachforschungen über das weitere Befinden der Kranken nicht angestellt, so daß aus dem guten Erfolg der zunächst vorgenommenen Behandlung der irrige Schluß einer definitiven Heilung gezogen wird.

Einzig GRAWITZ verficht die Heilungsmöglichkeit des Leidens; doch ist die Auffassung des Begriffes BIERMERsche Anämie bei diesem Autor eine so durchaus abweichende, daß das verschiedene therapeutische Resultat nicht wundernehmen kann. Wenn man den Blutbefund als nicht charakteristisch erklärt, so können freilich zahlreiche sekundäre an sich heilbare Anämien von der perniziösen durch gar kein Mittel abgetrennt werden, und wenn man „eine fehlerhafte Richtung in der Blutbildung, die sich in ungenügender Neubildung krankhafter Zellen" als das Wesen der BIERMERschen Krankheit bezeichnet, so bietet eine so vage und gar nicht faßbare „Definition" (!) dem subjektiven Ermessen um so weiteren Spielraum, als überhaupt nur in dem „klinischen Verlaufe" „der prinzipielle Unterschied der progressiven perniziösen Anämie gegenüber anderen schweren Anämien liegen" soll. Bezeichnenderweise gibt es auch in der GRAWITZschen Darstellung des Leidens keinen Abschnitt über Diagnose oder Differentialdiagnose.

Im Gegensatz zu diesem chronischen und periodischen Verlauf kommen akute Fälle zwar vor, aber weit seltener; so erlag einer meiner Patienten innerhalb 4 Wochen seinem Leiden, und ähnliche Beobachtungen erwähnen auch frühere Autoren. Gegenüber der Acuität dieser Fälle muß aber eine gewisse Reserve insofern gemacht werden, als der Arzt regelmäßig erst in sehr vorgerücktem Stadium konsultiert wird, und offenbar der Patient lange Zeit trotz schon ganz erheblicher Veränderungen keine adäquaten Erscheinungen beobachtet.

Eine dritte Verlaufsart setzt ziemlich akut ein und kommt dann in ein Stadium, aus dem eine rechte Erholung nicht stattfindet, indem ein unregelmäßiges Schwanken zwischen Perioden der Besserung und Ver-

schlimmerung monatelang vorkommt, bis endlich der Tod die Erlösung bringt.

Nach diesen Schilderungen über die Verlaufstypen habe ich in bezug auf die Prognose nicht mehr viel beizufügen, und kann ich nur wiederholen: bei den kryptogenetischen Formen kommt Heilung nicht vor oder ist doch bis jetzt nicht bewiesen; bei erkannter Ätiologie (Botriocephalus, Puerperium, Lues) dagegen ist Dauerheilung oft zu erwarten.

Bei der Prognose eines speziellen Falles ist stets eine gewisse Zurückhaltung angezeigt, da auch zur Zeit neuer Intoxikation und neuen Eiweißverlustes der Blutbefund besser werden kann (ROSENQVIST), weil eben die Funktion des Knochenmarkes doch eine gewisse Selbständigkeit behauptet. Anderseits kann ein Patient sogar aus mehrtägigem tiefen Coma selbst ohne jede Therapie wieder erwachen und sehr rasch in (relative) Heilung hinübergeführt werden. Erstaunlich ist alsdann die enorme tägliche Zunahme der roten Blutkörperchen, die 200 000 pro die überschreiten kann, obwohl die stärkere Flüssigkeitsaufnahme an sich durch größere Verdünnung im entgegengesetzten Sinn einwirkt, so daß also die erhaltenen Zahlenwerte nur Minima darstellen. Ich habe oben dargestellt, wie diese Patienten mit noch recht niedrigen Erythrocytenzahlen sich vollkommen wohl fühlen und nicht von der Wiederaufnahme der Arbeit abzuhalten sind.

Für eintretende Besserung sprechen Blutkrisen in Kombination mit mäßigen Leukocytosen, überhaupt die Erhöhung der Leukocytenzahl, dann auch als besonders erfreuliches Zeichen die Hebung des Appetites.

DIAGNOSE UND DIFFERENTIALDIAGNOSE.

Die Erkennung der Krankheit fällt dem Geübteren oft schon bei gewöhnlicher Untersuchung leicht. Vor allem sind die strohgelbe Farbe ohne Ikterus, die extreme Anämie, die geringe Reduktion des Fettpolsters, die Magen-Darmerscheinungen, die Retinalblutungen, die Geräusche am Herzen wegleitend. Entscheidend und eigentlich erst beweisend ist der genaue Blutbefund. Hier läßt der embryonale Typus der Erythropoëse (viele Megalocyten, hoher Färbeindex und Hämoglobinreichtum der Zellen) in Verbindung mit dem klinischen Bilde gewöhnlich eine ganz definitive Entscheidung zu. Auch die Abnahme der Leukocyten, ganz besonders der myeloischen Formen und die dadurch bedingten hohen Prozentsätze der Lymphocyten sind sehr wichtig. Die Anwesenheit typischer Megaloblasten vollendet die Beweisführung; doch können diese Zellen manchmal nicht sofort gefunden werden, und ist deshalb die Diagnose aus dem embryonalen Typus der Erythropoëse doch sicherzustellen. Die Bestimmung des Hämoglobins und der roten Blutkörperchen sollten stets durchgeführt werden,

da der Berechnung des Färbeindex eine kapitale Beweiskraft zukommt, weil er am besten den embryonalen Typus dokumentiert.

Dieses scharf ausgeprägte Blutbild ist in der Tat so beweisend, daß ein mit der Blutmorphologie Vertrauter fast nie im Zweifel sein kann, ob perniziöse Anämie vorliegt oder nicht. Ganz gewöhnlich entscheide ich richtig schon nach dem ersten Blick ins Mikroskop, wobei die Anisocytose mit viel hämoglobinreichen Megaloformen und das Zurücktreten der Leukocyten die Beurteilung gestattet. Niemals habe ich bisher nach der notwendigen Vertrautheit mit diesen Fragen bei vollständig durchgeführter Untersuchung einen Fall von perniziöser Anämie nicht sofort erkannt, oder jemals eine andere noch so hochgradige Anämie irrtümlich als BIERMERsche erklärt. Dabei habe ich gegen 70 perniziöse Anämien gesehen und mindestens bei eben so vielen Fällen die von anderer Seite irrig gestellte Diagnose BIERMERsche Anämie zurückgewiesen, wobei mir der weitere Verlauf ohne jede Ausnahme recht gegeben hat. Nach solchen Erfahrungen muß man unbedingt von einem charakteristischen und beweisenden Blutbilde sprechen, und ist die GRAWITZsche Behauptung[1], es gebe ein für perniziöse Anämie charakteristisches Blutbild überhaupt nicht, mit Entschiedenheit zurückzuweisen, wobei ich mit EHRLICH, LAZARUS, HAYEM, LAACHE, TÜRK, CABOT, GULLAND and GOODALL usw. gleicher Ansicht bin.

Obwohl also unter den Hämatologen, die der Morphologie die erste Bedeutung zuerkennen, eine Einigkeit so gut wie erzielt ist, so müssen doch manche Angaben noch genauer präzisiert werden.

Eine Diagnose der Krankheit ist bei stark fortgeschrittener Remission oft unmöglich; das ist überall so und bedarf keiner weiteren Ausführung. Es ist aber höchst beachtenswert, daß selbst bei Hämoglobinwerten von 70% der Blutbefund noch typisch sein kann (z. B. Megalocyten und noch Megaloblasten, eig. B.). Mit aller Sicherheit kann bewiesen werden, daß das Blutbild der BIERMERschen Krankheit nicht vom Grade und der Schwere der Anämie abhängig ist; denn es gibt viele Carcinom- und andere sekundäre Anämien von enormer Intensität, die keinerlei gemeinsame Züge mit der perniziösen Anämie aufweisen.

Da bei der Blutuntersuchung der embryonale Gesamttypus der Erythropoëse sich als das wichtigste Charakteristikum erweist, so läuft die Differentialdiagnose hauptsächlich darauf hinaus, die anderen Anämien mit gleichem Regenerationstypus von der BIERMERschen Anämie abzugrenzen. Selbstverständlich wird man bei dieser Differentialdiagnose auch stets die klinischen Symptome voll und ganz würdigen.

1. Anämien des frühen Kindesalters, insbesondere die Anaemia pseudoleukaemica infantum, können embryonalen Blutbildungstypus er-

[1] GRAWITZ legt eben viel zu wenig Gewicht auf die eingehende Morphologie, ja in seinen als Muster beigegebenen Krankengeschichten sind mitunter nicht nur keine Hämoglobin-, auch nicht einmal Erythrocytenzahlen angegeben, sondern lediglich Trockenrückstände. Daher sind von seinen Fällen einige als zweifelhaft, einer sicherlich als BIERMERsche Anämie abzulehnen.

halten oder wieder ausgebildet haben. Megalocyten, Megaloblasten sind häufig, der Färbeindex ist oft erhöht.

Klinisch trennt diese Krankheiten von der BIERMERschen Anämie der große Milztumor und die bedeutende Leberschwellung, sodann die Tatsache, daß in den ersten Lebensjahren echte BIERMERsche Anämie bisher nie einwandsfrei beobachtet wurde.

Hämatologisch ist zuerst die bedeutende Leukocytose stark abweichend; ferner ist die Zahl der kernhaltigen Roten, namentlich auch diejenige der Normoblasten, eine so große, wie sie bei BIERMERscher Anämie kaum annähernd und alsdann nur bei den erwähnten Blutkrisen für ganz kurze Zeit erreicht wird.

2. Maligne Tumoren, die sich im Knochenmark ausbreiten, vor allem Carcinome, können ähnliche Blutbefunde erzeugen. Klinisch ergibt mitunter die Anamnese oder der Befund Beweise für das Vorhandensein eines Krebses. Oft sind so ausgesprochene Schmerzen vorhanden, wie sie bei perniziöser Anämie nie vorkommen.

Hämatologisch ist manchmal die Verminderung der Erythrocyten trotz hochgradiger Kachexie gegenüber BIERMERscher Anämie gering (noch 2 Mill. R. in eig. B.). Immer ist die Zahl der kernhaltigen Roten eine große, mitunter eine ungeheure. Normoblasten sind weit zahlreicher als Megaloblasten. Endlich ist eine Leukocytose, gewöhnlich ansehnlichen Grades mit zahlreichen Myelocyten vorhanden und ist der Eiweißgehalt des Serums stark reduziert.

Aus all diesen Befunden wird die Erkennung der Knochenmarkcarcinosis leicht.

3. Bei Leukämien und aleukämischen Stadien derselben ist embryonaler Bluttypus in der Erythropoëse öfters vorhanden. Gewöhnlich ist aber klinisch das Bild ein stark abweichendes (Milz, Lymphdrüsen, Leber, leukämische Infiltrate), seltener wird in Vorstadien jede leukämische Schwellung vermißt. Alsdann ist doch der Leukocytenbefund ein abweichender und stark atypischer. (Siehe S. 317.)

4. Wir kennen heute gewisse „atypische schwere Anämien“ mit embryonalem Bluttypus, mit zahlreichen Normo- und Megaloblasten, gewöhnlich mit Leukocytose und vielen Myelocyten. Für sie ist der Ausdruck Leukanämie geprägt worden. Unzweifelhaft handelt es sich um schwere Läsionen des Knochenmarkes, offenbar manchmal septischen Ursprunges (Fall LEUBE-ARNETH).

Das klinische Bild dieser Fälle ist häufig ein abweichendes gegenüber der BIERMERschen Anämie. Oft sind große Milztumoren gefunden worden. Eine Reihe von als Leukanämien publizierten Fällen (LUCE, HIRSCHFELD, MATTIROLO, 2 Beob.) sind ausgesprochene akute lymphatische Leukämien, eine Beobachtung von SACCONAGHI stellt vielleicht eine akute myeloische

Leukämie dar, bei der in vielen Fällen, besonders in dem von mir beobachteten, Erythroblasten in Menge vorkommen.

Läßt man diese ausgesprochenen Leukämien, die sich klinisch und hämatologisch stark von der BIERMERschen Anämie entfernen, als durchaus wesensverschieden beiseite, so bleiben noch einige schwere Anämien (LEUBE-ARNETH, KERSCHENSTEINER, MORAWITZ) übrig, die außer abweichenden klinischen Zügen von der BIERMERschen Anämie sich dadurch abheben, daß die Zahl der Erythroblasten eine sehr große und diejenige der Leukocyten ebenfalls eine abnorme ist.

Es können mithin auch diese uns noch vielfach genetisch unklaren Beobachtungen von der BIERMERschen Anämie abgetrennt und als etwas Verschiedenes erkannt werden.

5. Als Ausnahmen führen seltene Blutgiftanämien (Nitrobenzol: EHLICH und LINDENTHAL) oder schwere Malaria (ZERI, Riforma med. 1904. Nr. 34) zu zahlreichen Megalocyten, Normo- und Megaloblasten, bei hohem Färbeindex. Auch diese Affektionen unterscheiden sich durch Leukocytose und durch große Zahl von kernhaltigen Roten von perniziöser BIERMERscher Anämie.

Mithin ist jede schwere Anämie trotz embryonalem Typus der Erythropoëse von der BIERMERschen abweichend und nicht mit derselben identisch, bei der ungewöhnlich viele Erythroblasten oder Leukocytosen dauernd oder längere Zeit beobachtet werden. Derartige abnorme Knochenmarksreaktionen gehören nicht zum Bilde der BIERMERschen Anämie, oder finden sich doch nur angenähert bei Blutkrisen für ganz kurze Zeit; denn gerade der Torpor des Knochenmarkes, besonders in bezug auf die Leukopoëse, gehört zu den für perniziöse Anämie typischen Symptomen.

Theoretisch wäre es natürlich doch nicht völlig unmöglich, daß auch bei typischer BIERMERscher Anämie einmal unter dem Einfluß ganz besonderer Momente eine äußerst intensive Knochenmarksreaktion auftritt, und es ist nicht zu verkennen, daß die sub 1—5 erwähnten Anämien der perniziösen immerhin nahe kommen, wie es ja bedeutende Schwierigkeiten verursachen muß, Krankheiten lediglich nach Organreaktionen, mithin nach biologischen und nicht nach ätiologischen Gesichtspunkten zu trennen.

Hierher zähle ich den von MEYER-RÜEGG (Zentralbl. f. Gynäk. 1906. Nr. 34) publizierten Fall von puerperaler perniziöser Anämie, kompliziert durch Sepsis, bei dessen Untersuchung ich neben massenhaften Erythroblasten ca. 30 000 Leukocyten, darunter 25% Myelocyten, konstatieren konnte. Hier hatte ich mich sofort dahin ausgesprochen, daß noch etwas Besonderes vorliegen müsse

Unzweifelhaft würden gewisse schwer zu klassifizierende Fälle der Literatur viel leichter zu beurteilen sein, wenn wiederholte Blutuntersuchungen vorhanden wären; denn es ist auf einem so schwierigen Gebiete ebensowenig wie anderswo in der Pathologie möglich, gleich auf einen Befund hin alle Verhältnisse klar zu durchschauen.

6. Ich kenne schließlich noch eine Anämie mit embryonalem Typus der Erythropoëse, die klinisch von BIERMERscher Anämie durch Anfälle von Ikterus abweicht und deshalb hohe Ähnlichkeit mit gewissen Formen der hypertrophischen Lebercirrhose aufweist, während das hämatologische Bild vollkommen der BIERMERschen Anämie entspricht. Unzweifelhaft liegt auch hier eine toxogene hämolytische Anämie vor. Ich werde meine Beobachtungen darüber später publizieren, wenn sie sich über einige Jahre erstrecken und zu einer sicheren Auffassung geführt haben.

Nach dem Blutbild können andere Anämien ohne embryonalen Typus der Erythropoëse leicht von der BIERMERschen Anämie abgetrennt werden, so besonders die anämische Form des Magencarcinoms. Erst wenn hier die Verminderung der Roten 1 000 000 oder noch tiefere Werte erreicht, trifft man vereinzelte Megalocyten, wohl wegen einzelner Knochenmarksmetastasen. Bei so starker Anämie ist aber stets eine neutrophile Leukocytose vorhanden, die diagnostisch für Carcinom ausschlaggebend ist.

Gibt es auch BIERMERsche Anämien ohne embryonalen Typus der Erythropoëse? Das wäre theoretisch vielleicht denkbar bei so akuten Verlaufstypen, daß jede Reaktion des Knochenmarkes ausbleibt. Freilich wüßte ich alsdann nicht, auf welche Argumente hin eine derartige Anämie als BIERMERsche angesprochen werden könnte. Bei einer akut in 4 Wochen letal verlaufenen kryptogenetischen BIERMERschen Anämie fand ich den Blutbefund typisch, ebenso bei einer akuten Botriocephalusanämie mit Fettmark der Röhrenknochen (aplastische Anämie). Hier enthielt das Mark der Rippen die im Blute fehlenden Megaloblasten.

Eine Differentialdiagnose lediglich aus dem klinischen Bilde gegenüber Carcinom oder Knochenmarkstumoren zu konstruieren, halte ich für unmöglich. Zwar gibt die perniziöse Anämie wohl ein klinisches Symptomenbild, das wenigstens den Geübten oft rasch zur Diagnose führt; allein dies alles ist erst in den weit vorgeschrittenen Stadien der Fall, und auch dann ist die Diagnose vorwiegend eine solche per exclusionem, indem erst der Ausschluß aller anderen Leiden nach eingehender Untersuchung und zumeist längerer Beobachtung der Vermutung festeren Grund gibt. So kann die bereits angenommene klinische Diagnose noch sub finem vitae durch die irrige Deutung eines Pyloruskrampfes als Carcinom wieder verlassen werden. Einzig und allein die genaue Blutanalyse stellt die Differentialdiagnose auf einen festen und positiven Boden.

Retinalblutungen sind bei Carcinomen mit schwerer Anämie keineswegs selten; die strohgelbe Farbe kann bei perniziöser Anämie auch fehlen oder bei anderen kachektischen Formen ebenfalls vorkommen.

Die Achylia gastrica ist zwar sehr typisch für die BIERMERsche Krankheit, sie kommt aber auch sonst nicht so ganz selten vor. Immerhin ist die

gesteigerte Motilität ein sehr gewichtiges, wenn auch nicht allein ausschlaggebendes Argument gegen Carcinom.

Am häufigsten wird die Krankheit verwechselt mit Carcinoma ventriculi, mit Lebercirrhose, Endocarditis ulcerosa, mit Zuständen ungenügender Ernährung infolge schwerer Verdauungsstörungen, mit Nephritis, ganz selten mit Morbus Addison und Typhus.

Die **Sektionsbefunde** der Krankheit haben zwar viele gemeinsame Züge, indessen, von der Histologie des Knochenmarkes abgesehen, durchaus nichts Pathognomonisches. In der großen Blutarmut aller Organe verrät sich die hochgradige Oligämie. Kleine Petechien auf Haut, Pleura, Pericard, im Intestinaltraktus, Gehirn usw. zeigen die hämorrhagische Diathese an. Der Herzmuskel, besonders die Pupillarmuskeln, sind zumeist fleckweise fettig „degeneriert", „getigert"; doch kann diese Veränderung auch vollkommen fehlen. Auch andere Muskeln zeigen mitunter Herde von fettiger „Degeneration" (Müller, Fränkel). Die Lungen bieten keinerlei abnorme Befunde; häufig ist freilich Lungenödem. In der Mundhöhle sind ab und zu Veränderungen des Zahnfleisches oder Nekrosen vorhanden. Die Mucosa des Magens ist atrophisch. Histologische Untersuchungen zeigen hochgradigen Untergang der Magendrüsen und lymphocytäre Infiltration der Mucosareste: Gastritis chronica mit Anadenia. Dagegen ist eine Darmatrophie nach heutiger Auffassung nicht notwendig vorhanden, und wurden früher kadaveröse Prozesse damit verwechselt. Einige Autoren haben Degenerationen der nervösen Elemente des Magens konstatiert.

Die Lymphdrüsen sind völlig normal, der histologische Bau intakt; einzig ist eine Schwellung der Mesenterialdrüsen dann anzutreffen, wenn starke gastrointestinale Störungen im Leben bestanden hatten. Die Milz ist zumeist klein, seltener mäßig vergrößert.

Die Leber sieht gewöhnlich lehmfarben aus und zeigt fast stets enorme Eisenmengen (Hämosiderose), die auch in Milz, Knochenmark, Nieren, Magen usw. nachgewiesen werden können. Die Nieren bieten oft starke Verfettung. Im Darm wurden zur Seltenheit kleine Geschwüre gefunden (Müller). Das Fettmark der Extremitätenknochen ist durch rotes funktionierendes Zellmark ersetzt; doch ist diese Substitution mitunter keine vollständige, kann sogar ganz fehlen (aplastische Form der perniziösen Anämie).

Am Centralnervensystem sind im Gehirn überall zerstreute Blutextravasate getroffen worden, Rundzelleninfiltration in der Umgebung dieser Herde, sowie Degenerationen anliegender Nervenzellen. Pachymeningitische Membranen kommen vielfach vor.

Im Rückenmark sind analoge Veränderungen gleichfalls gefunden; doch haben hier Degenerationen besonders im Cervicalmark, und vor allem

in den Hintersträngen, eine weitaus größere Bedeutung, die aber nicht als Systemsaffektionen anzusehen sind, sondern ihre Ursache in kleinen interstitiellen vasculären Prozessen haben. Werden durch derartige Veränderungen lange Bahnen getroffen, so erfolgen sekundäre Degenerationen auf weite Strecken. Indessen zeigt nur ein Teil der Fälle perniziöser Anämie solche Läsionen.

In den peripheren Nerven sind bisher nur sehr selten Degenerationen der Nervenbündel entdeckt worden.

Histologie.

Von den histologischen und cytologischen Untersuchungen bieten diejenigen über das Knochenmark das größte Interesse.

Gewöhnlich sind im roten Marke Erythrocyten und Erythroblasten sehr zahlreich. Hämoglobinreiche Megalocyten sind mit den neuen Färbungen prachtvoll nachzuweisen, ebenso natürlich auch Megaloblasten. Die Zahl dieser letzteren wechselt ungemein. In eigenen Fällen waren sie stets in erheblicher Menge vorhanden, aber in einzelnen Knochen bald reichlicher, bald spärlicher. Meyer und Heineke berichteten über Fälle mit sehr viel und andere mit relativ wenig Megaloblasten. Außerordentlich hochgradig war die Vermehrung in einem Falle von Rindfleisch.

Zu Normoblasten finden sich alle Zwischenformen. Nicht allzu selten überwiegen indessen die normal großen Erythroblasten. Überaus häufig ist Kernzerfall der roten Blutzellen, und oft nehmen Makrophagen zahlreiche R. in ihren Protoplasmaleib auf, und trifft man eisenhaltiges Pigment als Residuen dieser Phagocytose. Basophil granulierte Erythrocyten und Erythroblasten können selbst dann gefunden werden, wenn im Blut solche Zellen fehlen.

Die weißen Zellen des Knochenmarkes erweisen sich in den Fällen von Erich Meyer und Heineke und in der Mehrzahl meiner eigenen als Myeloblasten. Schon 1900 hatte ich darauf hingewiesen, daß kleine ungranulierte Markzellen bis zu 80—90—95% vorherrschen können und die Myelocyten deshalb bedeutend zurücktreten. Inzwischen sah ich auch Knochenmark von Biermerscher Anämie mit viel Myelocyten, aber zahlreichen Myeloblasten daneben. Es scheint, daß das Rippenmark zumeist mehr Myelocyten enthält als das rote Mark des Femur.

Bei Aplasie (gelbes Mark in den langen Röhrenknochen) ist oft auch das Rippenmark zellarm, besteht fast ausschließlich aus lymphocytenähnlichen Myeloblasten, enthält aber doch auch Megaloblasten (eig. B., Fall Ausderau), sogar dann, wenn solche Zellen im Blute gefehlt hatten.

Hirschfeld vermißte Megaloblasten ganz bei Aplasie. Er möchte deshalb eine besondere asthenische oder paralytische Anämie annehmen

und weist darauf hin, daß bei diesen Fällen stets starke hämorrhagische Diathese vorhanden ist. Immerhin gibt er Übergänge zu der Biermerschen Anämie zu.

Von besonderem Interesse ist das Vorkommen erythropoëtischer und myeloischer Bildungen bei Biermerscher Anämie außerhalb des Knochenmarkes. So zeigt recht oft die Milzpulpa Normoblasten, Erythroblasten und Myelocyten, und durch die Pulpawucherung wird der lymphatische Apparat der Milz verkleinert. (Beob. von A. Wolff, Engel, Kurpjuweit, Labbé et Salomon, Gulland and Goodall; Erich Meyer und Heineke fanden konstant Metaplasie, ebenso eig. B.)

In den Lymphdrüsen werden die gleichen Metaplasien nur selten beobachtet. (Meyer und Heineke myeloische Metaplasie, schwache Andeutung von Erythropoëse und Myelopoëse in eig. B.) Häufiger ist Metaplasie in der Leber, und zwar gibt es hier eine intracapilläre Wucherung, Myelopoëse und Erythropoëse, so daß auf Abstrichpräparaten weit mehr kernhaltige R. getroffen werden als im Leichenblut. Außerdem kommt eine adventitielle Myelopoëse im Gebiet der Pfortaderäste vor. (Gulland and Goodall, Hirschfeld, Erich Meyer und Heineke, eig. B.)

Diese interessanten Reaktionserscheinungen, deren eingehende Kenntnis wir besonders Meyer und Heineke verdanken, geben wohl die Erklärung dafür, daß in einzelnen Fällen ein atypisches Blutbild mit höherer Leukocytenzahl, zahlreichen Myelocyten, vielen Normoblasten gefunden wird, so daß nunmehr der als fragliche Leukanämie publizierte Fall von Kerschensteiner wohl als atypische (durch abnorm starke biologische Reaktion abweichende) Biermersche Anämie durch Meyer und Heineke klargestellt ist. Insbesondere dürfte die Leberveränderung Ursache des atypischen Blutbefundes in solchen Fällen sein, und bereits ist den genannten Autoren in einer neuen Beobachtung klinisch aus der Atypie die Voraussage der abnormen Blutbildung in der Leber gelungen. Immerhin wäre es doch noch möglich, daß im Falle Kerschensteiners nicht Biermersche, sondern eine andere schwere Anämie vorgelegen hat.

Wesen der Biermerschen Anämie.

Alle eingehend geschilderten Verhältnisse bezeugen mit größter Deutlichkeit, daß bei der Biermerschen Anämie ein hochgradiger Untergang von Erythrocyten stattfindet, daher die rapid fortschreitende Anämie, die Hämosiderosis, die große Zahl blutkörperchen- und pigmenthaltiger Phagocyten, die starke Urobilin-, Urobilinogen- und Eisenausscheidung im Harn und Kot. Dieser Blutzerfall ist keine Auflösung in der Blutbahn; denn in der weitaus großen Mehrzahl der Fälle ist das Serum klar und

ungefärbt. Einzig SYLLABA vertritt das Vorhandensein von gelöstem Hämoglobin in einem Falle und das Vorkommen von Bilirubin (mehrfach) im Serum. R. SCHMIDT berichtet von Hämoglobinurie. Im Gegensatz dazu ist in der Großzahl der Fälle eine derartige Hämolyse sonst nicht konstatiert worden und erfolgt der Untergang in den physiologischen Organen der Blutzerstörung. Derartige blutzerstörende Prozesse sind uns aus der Experimentalpathologie geläufig und wir bezeichnen Stoffe mit solchen Wirkungen als Blutgifte. Unzweifelhaft ist auch der Bluntuntergang bei der BIERMERschen Anämie ein toxischer, und es wäre unlogisch und durch nichts gerechtfertigt, außerdem noch eine nicht toxogene perniziöse Anämie anzunehmen.

Freilich sind uns diese Toxine zunächst nicht bekannt. Einzig für die Botriocephalusanämie sind Substanzen isoliert geworden, die, aus dem Parasiten extrahiert, hämolytisch wirken.

Zur Abwehr gegen den Erythrocytenverlust sucht der Organismus weitere Bezirke in funktionierendes Markgewebe umzuwandeln. Es werden die normal fetthaltigen Knochen voll erythropoëtischen Zellmarkes und auch in Milz, Leber und Lymphdrüsen weitere Reserven herangezogen. Mitunter gelingt es, durch diese Mehrleistung die Anämie zu überwinden (spontane Remission); öfter erfolgt unter der stimulierenden Wirkung des Arsens eine therapeutische Remission. Nach kürzerer oder längerer Zeit treten aber Rezidive auf, und schließlich durch Erschöpfung der Erythropoëse erlischt das Leben, wenn nicht die Materia peccans beseitigt werden konnte.

In dieser geschilderten Weise verlaufen aber viele Anämien, die nicht BIERMERsche sind. Die Toxine der Carcinome, der Infektionskrankheiten, der Nephritiden entfalten eine vollkommen analoge Wirkung, und doch fehlt das typische EHRLICHsche Blutbild. Auch ist die BIERMERsche Anämie keineswegs nur graduell verschieden und der höchste Grad jeder Blutarmut. Vielfach findet man einerseits bei Blutverlusten oder Carcinomen weit größere Herabsetzung der R. und anderseits mäßige Botriocephalusanämien und viele BIERMERsche in gewisser Remission bei recht hohen Werten nicht weniger typisch.

Der prinzipielle Unterschied liegt darin, daß die Toxine der BIERMERschen Anämie sich als s c h w e r e K n o c h e n m a r k s g i f t e verhalten und im Centralorgan der Blutbildung gründliche Änderungen im Typus der Erythropoëse, aber ebenso auch gewöhnlich im Verhalten der weißen Markzellen erzeugen. Die Regeneration roter und weißer Zellen wird in einen Typus umgeprägt, wie er weitgehende Analogien im Embryonalleben findet. Unzweifelhaft ist diese **biologische Änderung der Erythropoëse** eine **Reaktion des Organismus auf die Toxine, nicht auf den Blutzerfall,** denn Bluntuntergang findet sich ja häufig ohne embryonalen Typus der Regeneration. Die

abnorme Gestaltung des Knochenmarkes ist indessen sicherlich nicht das primäre, nicht die Krankheit an sich, sondern als Reaktion eine sekundäre Erscheinung, auch zweifellos zweckmäßig, wie namentlich daraus hervorgeht, daß die Patienten schon bei geringen R.-Werten sich ganz ungewöhnlich leistungsfähig fühlen. Auch kennen wir heute manche Anämien mit embryonalem Typus der Erythropoëse, die durchaus heilbar sind (Botriocephalus, Puerperium, Lues, Malaria, Anaemia pseudoperniciosa infantum usw.).

Bei anderen Anämien, die durch Carcinom und Infektionen erzeugt sind, wirken zwar auch Toxine auf das Knochenmark ein, wie wir besonders aus den Erscheinungen an den weißen Blutzellen ersehen; aber diese Giftstoffe sind eben in ihrer Wirkung verschieden, indem sie den normalen Typus der Erythropoëse nicht ändern. Da nun diese Anämien sich nicht durch den Grad und die Schwere unterscheiden, so müssen die Toxine nicht nur nach ihrer Wirkung, sondern schon nach ihrer Natur gegenüber denjenigen der Biermerschen Anämie verschieden sein.

Freilich finden wir oft in Blut und Knochenmark beide Typen der Erythropoëse nebeneinander. Das ist aber auch schon zur Embryonalzeit in gleicher Weise der Fall. Graduelle Differenzen sind uns außerdem bei allen biologischen Reaktionen geläufig. Sie erklären sich aus der verschiedenen vitalen Reaktion, die nach früher entwickelten Prinzipien (S. 152 u. 163) von der Intensität des Reizes abhängig ist, aber durchaus nicht in direkter Proportion zur Reizstärke steht.

Therapie.

Bei der Behandlung der perniziösen Anämie könnte man auf zwei Wegen eine Besserung zu erzielen suchen, einmal durch die direkte Entfernung der Ursache, dann durch Beeinflussung der Knochenmarksfunktion, die von sich aus, wie Rosenqvist gezeigt hat, trotz größerer Intensität der Toxinwirkung sogar eine Verbesserung des Blutbefundes schaffen kann. Der erste Weg der kausalen Therapie wird prinzipiell immer als der richtigste angesehen werden müssen; er kann aber naturgemäß nur betreten werden, wenn die Ursache des Leidens klar liegt und uns außerdem Mittel zur Entfernung des ätiologischen Faktors zur Verfügung stehen.

Für eine Gruppe der Biermerschen Anämie, die durch Botriocephalus latus entstandene perniziöse Anämie, hat die kausale Therapie glänzende Erfolge gezeitigt. Nach der Verordnung von Extract. filic. maris genesen die vorher schwer Erkrankten in wunderbarer Weise und in ganz überraschend kurzer Zeit, und es sollte selbst in den hoffnungslosesten Fällen sofort die anthelmintische Kur einsetzen, weil das Zuwarten offen-

bar gefährlicher ist, als die ja auch nicht ganz irrelevante Behandlung. Nach Abtreibung des Wurmes ist jede weitere Therapie, etwa Eisen oder Arsenik, völlig unnötig und auch wirkungslos. Die Heilung tritt in den meisten Fällen geradezu rapid ein und ist eine dauernde.

Wenn Tänien oder Trichocephalus als ätiologische Faktoren erkannt sind, so wird dieselbe anthelmintische Behandlung so rasch als möglich einzugreifen haben.

In einer Beobachtung sah ich den Arzt bei einem Kranken mit perniziöser Anämie und 2 Tänien eine zuwartende Stellung wegen des schweren Zustandes der Anämie einnehmen. Allein die gewünschte Besserung zur Vornahme der Bandwurmkur zeigte sich nie; der Kranke wurde täglich schwächer und anämischer und erlag seinem Leiden, bevor die kausale Therapie die Rettung bringen konnte. Die in der Schaumanschen Monographie gegebenen Erfahrungen, daß man selbst in desoluten Fällen sofort kausal eingreifen soll, müssen eben auch hier zur Geltung gelangen.

In einer anderen Beobachtung sah ich bei einem zwölfjährigen Mädchen erst nach Abtreibung einer Tänie eine enorm hochgradige Anämie von typisch Biermer-Ehrlichschem Charakter entstehen (Rote unter ½ Million, Hämoglobin 17%, Megaloblasten, Megalocytose). Ich nahm Resorption von zurückgebliebenen Täniengliedern an. Unter Arsenik ist rapid fortschreitende definitive Heilung eingetreten.

Bei der auf luetischem Boden entstandenen perniziösen Anämie sollte die antisyphilitische Therapie nach aller Erwartung zu glänzenden Erfolgen führen; Mißerfolge, ja Verschlimmerungen sind aber bisher in allen, freilich noch sehr spärlichen, gesicherten Beobachtungen zu verzeichnen. Hier schädigt offenbar das Quecksilber oder Jodkali die erkrankte Erythropoëse; aber Arsenik hat bedeutende Besserung und die nachherige, jetzt gut ertragene, Kombination mit antiluetischer Therapie vollständige Heilung gebracht, die in meiner Beobachtung eine Dauerheilung ohne Rezidiv (bisher 8½ Jahre) gewesen ist.

Bei der puerperalen Form ist heute das spezielle ätiologische Moment noch völlig unklar. Als kausale Therapie wurde unter Umständen die Unterbrechung der Schwangerschaft empfohlen. Die Arseniktherapie kann aber auch hier, besonders nach der Geburt, imponierende, rasch fortschreitende Besserungen und Heilungen erzeugen. Bisher sah ich 6 zweifellos puerperale Formen, 3 sind unter Arsenik dauernd und ohne Rezidiv geheilt, eine Patientin ist 4 Wochen nach der Geburt gestorben; sie hat entgegen meinem dringenden Rat und wegen beständigen Wechsels des behandelnden Arztes nie Arsenik genommen; 2 Patientinnen sind rasch gestorben; bei einer hat die Sektion gleichzeitig Sepsis nachgewiesen.

Alle anderen perniziösen Anämien, mithin die große Mehrzahl, müssen wir als kryptogenetische bezeichnen. Eine kausale Therapie kennen wir zurzeit nicht. Der gastrointestinalen Form kann ich wenigstens bisher eine ätiologische und damit auch therapeutische Sonderstellung nicht einräumen.

GRAWITZ hat eine spezielle Therapie für solche durch intestinale Autointoxikation entstandene Fälle vorgeschrieben: Tägliche Magen- und Darmspülungen, Darmantiseptica wie Salol, Citronenlimonaden, Salzsäure, Amara, appetitanregende Mittel, vegetabilische Diät. Erst später gibt er animalische Kost und Arsen.

Natürlich müssen auch die so oft bestehenden Verdauungsstörungen aufs sorgfältigste behandelt werden. Bei kräftigeren Patienten sind Abführmittel, bei geschwächten Darmspülungen indiziert. Vegetabilische Ernährung bei andauernder Bettruhe, besonders bei Anzeichen vermehrter Darmfäulnis (viel Indican) ist zu verlangen. Eine eigentliche Darmdesinfektion durch interne Mittel gilt als völlig unerreichbar. Magenspülungen haben bei dem Zustand der Achylia gastrica gar keinen Sinn und sind bei den Schwerkranken gewöhnlich überhaupt nicht durchführbar. Von der Verordnung von Salzsäure und Pepsin ist vollständig abzusehen, weil sie erfolglos ist.

Das Hauptmittel unserer Therapie ist der Arsenik, der zweifellos die Erythropoëse des Knochenmarkes in günstigem Sinne beeinflußt. Seit seiner Einführung in die Behandlung der perniziösen Anämie durch BRAMWELL 1877 gehört eine Besserung und eine oft länger dauernde Remission des Leidens zu den häufigen Erscheinungen, während vorher Remissionen nur als ganz große Seltenheiten angesehen worden sind. Das dürfte wohl die Wirksamkeit der Arseniktherapie mit Sicherheit beweisen.[1]

Die beliebteste Verordnung ist diejenige in der Form des

Liq. Kal. arsenicos. Fowleri,
Aq. amygdal. amar. āā 10,0,
M. D. in Tropffläschchen, S. 3 mal tägl. 2 Tropfen nach dem Essen, nach besonderer Vorschrift alle paar Tage die Tropfenzahl steigern bis 3 mal tägl. 20—40 Tropfen.

Die Arseniktherapie soll sehr lange Zeit durchgeführt werden. Im Anfang werden oft Magen-Darmstörungen beobachtet. Sind sie nicht allzu heftig, so soll der Patient das Mittel nicht aussetzen; gewöhnlich verschwinden die Nebenerscheinungen bald und kann die Behandlung ohne Schwierigkeit fortgesetzt werden.

Zur subkutanen Injektion wird oft Natr. arsenicos. empfohlen: Acid. arsenic. 1,0, Normal-Natronlauge 2,5, Aq. dest. 100,0, Lösen durch langdauerndes Kochen. Oft sieht man aber Reizwirkungen wegen der freien NaOH; daher empfiehlt sich Zusatz von HCl bis zur Neutralisation.

[1] Von den 62 Fällen H. MÜLLERS aus der BIERMERschen Klinik verliefen nur 7 nicht progressiv, davon sind aber wohl 4 Fälle diagnostisch fraglich. Eine puerperale Anämie heilte, 2 kryptogenetische Affektionen starben an Rezidiv. Mithin gab es nur 2 Remissionen bei Eisentherapie. Dagegen berichtet CABOT von 90 Fällen unter Arsentherapie 20 mal progressiven Verlauf und 70 mal Remissionen! Solch gewaltige Unterschiede können unmöglich ein Spiel des Zufalls sein.

Mehr anzuraten ist die reine Lösung von Acid. arsenicosum (1 g 1 Stunde lang in 100,0 Aq. destill. aufkochen und Zusatz von 5,0 ccm Phenol in ½ proz. Lösung). Beginn mit 0,001 (1 Teilstrich der 1 ccm fassenden Spritze), Anstieg bis 0,01 nach den früheren Prinzipien.

Die Eisentherapie ist praktisch längst als unwirksam verlassen, theoretisch ist sie unnötig, weil der Organismus genug Eisen zur Disposition hat. Indiziert ist Eisen zur Zeit der Remission, zu der oft der F.-I. herabgesetzt ist.

Die Bluttransfusion wird wohl fast nie mehr ausgeführt; sie kann wegen Auftretens hämolytischer Prozesse direkt lebensgefährlich werden. Knochenmarkpräparate sind öfters angewendet worden und sollen myeloische Reaktion erzeugen. (Siehe Ménétrier, Aubertin et Bloch.)

Bei der Kritik aller therapeutischen Vornahmen darf man nie außer acht lassen, daß Spontanremissionen ohne alle Therapie vorkommen (siehe schon einen Fall von Müller), ja daß Kranke sogar aus schwerem Koma wieder erwachen und sich auffällig rasch erholen können. Cabot geht sogar so weit, die Wirksamkeit aller Therapie zu bestreiten und alle Besserungen als spontane und im Wesen des Leidens begründete hinzustellen, eine Auffassung, die ich namentlich in Hinsicht auf die früher so sehr seltenen Remissionen nicht teilen kann.

Es ist wohl kaum nötig, zu betonen, daß in allen Fällen unsere Therapie nicht lediglich eine medikamentöse sein soll, sondern alle hygienischen Bedingungen für die möglichst baldige Erholung beobachtet werden müssen. Ganz speziell ist für recht lange Zeit andauernde Bettruhe den Patienten strengstens anzuordnen. Auch in der Zeit der Remission sollte der Arzt die Patienten nicht aus dem Auge verlieren, um schon den Beginn des Rezidives behandeln zu können.

Literatur über perniziöse Anämie.

Acuña, Argentina medica. Rf. fol. haem. 1905. S. 368. Aplast. A. — Arneth, Diagnose u. Therapie der Anämien. Würzburg 1907. — Askanazy, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 23. 1893 u. Bd. 27. 1895. — Aubertin, Thèse de Paris 1905. Soc. de biolog. 1905. S. 39. Semaine méd. 1906. S. 385. — Ausderau, I.-D. Zürich 1906. Lues. Literatur! — Bartels, Berl. kl. W. 1888. Nr. 3. — Bernert u. Stejskal, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 48. 1902. Stoffw. — Biermer, Tagbl. d. Naturf.-Vers. Dresden 1868; Korr.-Bl. f. Schweiz. Ärzte. 1872. Nr. 1. — Birch-Hirschfeld, Kongreß f. inn. Med. 1892. — Bloch, Ziegl. Beitr. Bd. 34. 1903; Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 77. 1903; Deutsch. m. W. 1903. Nr. 29—30; Fol. haem. 1904. S. 271. (Trauma). — Bloch u. Hirschfeld, Berl. kl. W. 1901. Nr. 40. Knochenmark. — Blumenthal, Deutsch. Arch. Bd. 90. 1907. Aplast. An. — Boedeker u. Juliusberger, Neurol. Centralbl. 1896. S. 326. Nervensystem. — Boellke, Virch. Arch. Bd. 176. 1904. — Bramwell, Clinical studies. 1902. — Breidenbach, I.-D. München 1905. — Brunner, Balneolog. Centralbl. 1891. Transfusion. — Bunting, Johns Hopk. Hosp. Bull. 1905. — Cabot, Bost. m. J. 1896; Americ. J. 1900. — Capps,

Journ. of med. research. 1903. Nr. 3. — Caruso, Volkm. klin. Vortr. 1904. Nr. 378. Puerperium. — De Castro, I.-D. Greifswald 1879. — Cealac, Rf. fol. haem. 1904. S. 588. — Chauffard, Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. Paris 1904. Nr. 12. — Chauffard et Laederich, Revue de méd. 1905. — Cohnheim, Virch. Arch. Bd. 68. 1876. Knochenmark. — Coles, Brit. m. J. 1900. S. 758. — Colmann, Edinb. med. J. 1901. — Davidsohn, Verein f. inn. M. Berlin. 5. I. 1905 (= Carcinom). — Decastello, Wien. kl. W. 1901. Nr. 52. — Decastello u. Hofbauer, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 34. 1900. — Dieballa, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 31. 1897. — Dieballa u. Ketly, Zeitschr. f. kl. M. 1896. Bd. 31. — Dorn, I.-D. Berlin 1891. Literatur! — Drygas, Deutsche m. W. 1902. — Dunin, Volkm. kl. Vortr. N. F. Nr. 135. 1895. — Edes, Bost. med. and surg. J. 1882. — Ehrlich, Berl. kl. W. 1880. Nr. 28; Char.-Ann. Bd. 5 (= akute Leuk.), Bd. 13; Kongreß f. inn. M. 1892; Farbenanalyt. Unt. Berlin 1891. — Ehrlich u. Lazarus, Nothn. Sammlung. Bd. VIII. — Eichhorst, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1876. S. 465; Monogr. Leipzig 1878. — Einhorn, Arch. f. Verdauungskr. Bd. IX. 1903. Achylie. — Eisenlohr, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 20. 1877; Deutsche m. W. 1892. Nr. 49. — Elder, Lancet 1900. 28. 4. — Elder and Matthew, Lancet 1903. 8. 8. Puerp. — Emerson, Bull. Johns Hopk. Hosp. 1907. (89 Fälle.) — Engel, Verein f. inn. M. 1898. 21. XI. Diskussion!; Kongreß f. inn. M. 1898; Zeitschr. f. klin. M. Bd. 40. 1900. Aplast. Biermersche (?) An.; Virch. Arch. Bd. 153; Münch. m. W. 1901. Nr. 4. — Erben, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 40. 1900. Chemie. — Escherich, Wien. kl. W. 1892. S. 193. — Ewald, Berl. kl. W. 1895. Nr. 45; Verein f. inn. M. 1898/99. S. 95; Therapie d. Gegenw. 1899. Nr. 11. Blutungen; Berl. med. Ges. 16. 6. 1902. Transfusion; Berl. kl. W. 1896. Nr. 10. Botriocephalus. — Faber u. Bloch, Nord. med. Arch. 1889. Nr. 20; Zeitschr. f. kl. M. 1900. Bd. 40; Arch. f. Verdauungskr. Bd. X. 1903; Hospitalstidende 1903; Rf. Fol. haem. 1904. S. 28. Magen u. Darm. — Fenwick, Lancet 1877; Virch. Arch. Bd. 118. 1889. — Fischel u. Adler, Zeitschr. f. Heilk. Bd. 14. 1893. — A. Fränkel, Char.-Ann. Bd. III. 1876; Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 20. — Goebel, Mitt. Hamburg. Staatskr. Anstalten. 1898. Rückenmark. — Graefe, I.-D. Halle 1880. Puerp.— Grawitz, Berl. kl. W. 1898. Nr. 32; 1901. Nr. 24 (?), 1903. Nr. 25—26; Deutsch. m. W. 1901. Nr. 52. 1904. Nr. 30—31. Heilungen; Klin. Path. des Blutes. Leipzig 1906. III. Auflage. — Gulland, Scott. m. and surg. J. 1903. — Gulland and Goodall, Journ. of. Path. and Bact. 1905; Rf. Fol. haem. S. 368. — Gusserow, Arch. f. Gynäk. Bd. 2. 1871. Puerp. — Guthmann, I.-D. Erlangen 1891. — Haarth, I.-D. Jena 1896. — Hamel, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 67. 1900; Deutsche m. W. 1902. Nr. 17. — Hanot et Legry, Arch. génér. de méd. 1889. — Hayem, Du sang. Paris 1889. — Helmuth, I.-D. Leipzig 1906. Henry, Americ. J. 1900. — Henry and Osler, Americ. J. 1887. — Herforth, I.-D. Berlin 1896. — Hirschfeld, Berlin. kl. W. 1906. 545. Aplast. An. Puerp. — Hochhaus, Rf. Münch. m. W. 1900. S. 1579. Komb. Systemerkr. Sektion. — v. Hösslin, Münch. m. W. 1903. S. 685. — Hueck, I.-D. Rostock 1905. — Hunt, Lancet 1896. Knochenmarkstherapie. — Hunter, Lancet 1888. IX., 1900. 27. I., 1903. I.; Brit. m. J. 1896. II.; Practitioner. 1888. S. 81. 1889; West-London med. J. 1901. VII. — Hustom, Brit. m. J. 1903. — Hutchinson, Lancet 1904. — Jaksch, Zeitschr. f. kl. M. 1894 Bd. 24. — Jacob u. Moxter, Verein f. inn. M. 1898/99. S. 95. Rückenmark; Arch. f. Psychiatr. 1899. Bd. 32. — Immermann, Deutsch. Arch. Bd. 13. — Kaufmann, Berl. kl. W. 1890 (?). — Kjellberg, Arch. f. Kinderh. Bd. V. 1884. (?) — Klein, Wien. kl. W. 1891. S. 721. Lues. — Koch, I.-D. Berlin 1898. Magen, Darm. — Körmöczi, Wien. kl. W. 1902. Nr. 52. — Kolisch u. Steijskal, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 27. 1895. Stoffw. — Kraus, Berl. kl. W. 1905. Herz. — Krebs, I.-D. Berlin 1892. — Krokiewicz, Wien. kl. W.

1903. S. 557. — Kühnau u. Weiss, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 32. 1897. — Kurpjuweit, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 80. 1904. Histologie. — Laache, Die Anämie. Christiania 1883; X. Kongreß f. inn. Med. — Labbé et Salomon, Bull. et Mém. soc. des hôp. Paris 1901. Nr. 4. — Lazarus, Monographie. Nothn. Sammlung; Deutsch. m. W. 1896. Nr. 23. — Leichtenstern, Deutsch. m. W. 1894. Nr. 52. Rückenmark. — Lichtheim, Kongreß f. inn. M. 1887. — Lipowski, Deutsch. m. W. 1900. — Litten u. Michaelis, Fortschr. d. Med. 1904. Nr. 36. — Luce, Ärztl. Verein. Hamburg 1903. 24. III. — Mac Crae, Amer. med. Ass. 1901. 40 Fälle von Osler. — Mackencie, Med. Times and Gaz. 1879. — Malkin, I.-D. Berlin 1895. — Marburg, Wien. kl. W. 1900. Nr. 29. Nervensystem. — Martius, Achylia gastr. Leipzig u. Wien 1897; Med. Klinik 1904. S. 8. Magen u. Darm. — Manz, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1875. Nr. 40. Auge. — Menétrier, Aubertin et Bloch, Trib. méd. 1905. 22. 4. — E. Meyer u. Heineke, Münch. m. W. 1906. Nr. 17. F.-I. Verhandl. deutsch. Path. Ges. 1905; Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 88. 1907. Histologie. — Meyer-Rüegg, Centralbl. f. Gynäk. 1906. Nr. 34. Puerp. — Minnich, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 21 u. 22. Rückenmark. — Monti u. Berggrün, Die chron. An. im Kindesalter. Leipzig 1892. Literatur! — Moraczewski, Virch. Arch. Bd. 159. 1900. Stoffw. — Mosse, Berl. kl. W. 1907. Nr. 26; Ziegl. Centralbl. 1904. Nr. 4. — Mosse u. Rothmann, Deutsch. m. W. 1906. — Mühlendorff, Deutsch. m. W. 1881. Nr. 25. — Müller, Fr., Charité-Ann. Bd. 14. 1889. Lues. — Müller, H., Monographie. Zürich 1877. — Müller, H. F., Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 51. 1893. — Muir, Journ. of Path. and Bact. 1894. — Naegeli, Wien. m. W. 1903; Med. Klinik 1904. Nr. 2. — Naquez et Esmein, Bull. Soc. de l'Internat des hôp. Paris 1906. (?) — Nauer, I.-D. Zürich 1897. — Neumann, Berl. kl. W. 1877. Nr. 47. — Neumann, W., I.-D. Leipzig 1902. Sektionen. — Neusser, Wien. med. W. 1899. Nr. 15. — Nonne, Deutsch. m. W. 1899; Arch. f. Psychiatrie. Bd. 25. 1893; Zeitschr. f. Nervenh. Bd. 6 u. 14; Münch. m. W. 1896. S. 329. — Noorden, Charité-Ann. Bd. 16, 1891 u. Bd. 19, 1894; Zeitschr. f. kl. M. Bd. 17. 1890. — Nothnagel, Deutsch. Arch. f. kl. M. 1879. Bd. 24. Magen. — Osler, Centralbl. f. d. med. W. 1878. S. 465; Americ. J. 1886. Nr. 4. — Paechter, I.-D. Würzburg 1894. — Pappenheim, Kritiken u. Referate Fol. haem. 1904—1907.— Pater et Rivet, Tribune méd. 1905. 23. 4. (?) — Pepper, Americ. J. 1875. S. 332. — Pepper and Stengel, Kongr. f. inn. M. 1896. Bd. 14. — Pepper and Tyson, Virch. Arch. Bd. 71. (Knochenmark.) — Perles, Berl. kl. W. 1893. Nr. 40. — Perutz, Münch. m. W. 1902. S. 97. Therapie. — Pickett, Americ. J. 1904. S. 1032. — Pilcz, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 21. — Planchard, I.-D. Paris 1888. — Plehn, Berl. kl. W. 1907 u. Disk. im Verein f. inn. M. Berlin. — Plümecke, I.-D. Göttingen 1892. — Ponfick, Berl. kl. W. 1873. Fettherz; Virch. Arch. Bd. 56. — Pye-Smith, Virch. Arch. Bd. 65. 1885. — Quincke, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 20, 25 u. 27; Münch. m. W. 1890. Nr. 1; Centralbl. f. d. med. Wiss. 1877. Nr. 47; Volkmanns kl. Vortr. Nr. 100. 1876. — Reyher, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 39. 1886. Botrioceph. — Reckzeh, Berl. kl. W. 1902. — Rénon et Tixier, Soc. de biol. 1905. 4. 11. — Reuling, Amer. J. 1904. — Rindfleisch, Virch. Arch. Bd. 121; Arch. f. mikr. Anat. 1880. Bd. 17. — Rinck, I.-D. Jena 1903. — Rösebeck, I.-D. Göttingen 1894. Rückenmark. — Rosenheim, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 17. Blutungen. — Rosenqvist, Zeitschr. f. kl. M. 1903. Bd. 49. Stoffwechsel. — Rumpf, Berl. kl. W. 1901. Nr. 18. — Runeberg, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 28 u. 41. Botrioceph. — Sabrazès, Fol. haem. 1905. S. 330. — Sahli, Korr.-Bl. f. Schweizer Ärzte. 1894. — Saenger, I.-D. Greifswald 1901. — Sandberg, I.-D. Zürich 1905. Puerp. — Sandoz, Korr.-Bl. f. Schweiz. Ärzte. 1887. Nr. 17. — Sasaki, Virch. Arch. Bd. 96. 1884. Darm. — Schapiro, Zeitschr. f. kl. M. 1888. Nr. 13. Botrioceph. — Schauman, Die Botrio-

cephalusanämie. Berlin 1894; Volkmanns kl. Vortr. 1900. N. F. Nr. 287. — SCHAUMAN u. TALLQVIST, Deutsch. m. W. 1898. Nr. 20. Botrioceph. — SCHEBY-BUSCH, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 17 (ältere Literatur!). — SCOTT, Americ. J. 1903. — SCHUBERT, I.-D. Breslau 1881. — SEHER, I.-D. Zürich 1907. F.-I. — SENATOR, Berl. kl. W. 1895, S. 418 u. 1900, S. 30, 1900, S. 653; Berl. m. Ges. 28. 1. 1903; Rf. Münch. m. W. S. 269 u. 315; Verein f. inn. M. 1904; Rf. Deutsch. m. W. 1904. V. B. S. 649. — SIEMERLING, Med. Ges. Kiel; Rf. Münch. m. W. 1906. S. 1684 (?). Nervensystem. — SINKLER and ESHNER, Americ. J. 1896. — STEFFEN, Jahrb. f. Kinderh. 1888. Bd. 28 (= Leuk.). — STEJSKAL u. ERBEN, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 40. 1900. Stoffw. — STERNBERG, Naturf.-Versammlg. Stuttgart 1906. Pathol. Anat. — STIEDA, Centralbl. f. Gyn. 1897. Nr. 44. — STOCKMANN, Brit. m. J. 1897. — STRAUSS, Berl. kl. W. 1899, Nr. 10 u. 1902, Nr. 34; Zeitschr. f. kl. M. Bd. 41. 1900; Pathologie d. Stoffw. NOORDENS Handbuch 1906 (Lit.!). — STRAUSS u. ROHNSTEIN, Die Blutzusammensetzung bei den versch. An. Berlin 1901. — STRICKER, Charité-Ann. Bd. 2. 1875. — STRÜMPELL, Arch. f. Heilk. Bd. 17 u. 18. 1876 u. 1877. — SYLLABA, Tschech. Rf. Fol. haem. 1904. S. 283; Arch. génér. de méd. 1904. — THEODOR, Arch. f. Kinderh. Bd. 28. 1900. — VAQUEZ et AUBERTIN, Soc. méd. des hôp. 1904. 18. III; Rf. Fol. haem. S. 584. — WEIGERT, Virch. Arch. Bd. 79. 1880. S. 391. — WEIGL, I.-D. München 1893. — WILTSCHUR, Deutsch. m. W. 1893. Nr. 30. — ZERI, Policlinico 1905. — ZENKER, Berl. kl. W. 1874; Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 13. 1874. — ZIBELL, I.-D. Greifswald 1898.

Die Anaemia pseudoleucaemica infantum (JAKSCH-HAYEM).

In naher Verwandtschaft zur perniziösen Anämie steht eine im ersten Kindesalter nicht so seltene Anämie, auf die zuerst JAKSCH die Aufmerksamkeit gelenkt hat, und der, wie der BIERMER-EHRLICHschen Affektion, die (partielle) Rückkehr der Erythropoëse zu embryonalen Verhältnissen zukommt. Man trifft daher auch hier neben vielen Normoblasten zahlreiche Megaloblasten und Megalocyten. Dagegen trennt die stets ansehnliche, oft sogar enorme Leukocytose diese kindliche Affektion aufs strengste von der perniziösen Anämie.

Die ersten Mitteilungen JAKSCHS betonten zunächst ganz besonders die hohen Leukocytenwerte und näherten das Leiden, wie auch aus der Namensbildung hervorgeht, der Leukämie. Leider enthielt die erste Publikation ganz heterogene Fälle, so daß der Begriff der Affektion vielfach unklar blieb, wie denn auch später noch zahlreiche Kinderaffektionen nur wegen des Bestehens einer an sich durchaus genügend erklärten Leukocytose fälschlich zu der JAKSCHschen Krankheit gezählt worden sind. Es ist das Verdienst HAYEMS und seines Schülers LUZET, den Begriff klar umgrenzt zu haben. Sie machten zuerst auf die so zahlreichen kernhaltigen roten Blutkörperchen aufmerksam und betonten die Wichtigkeit dieses Nachweises für die Diagnose. Außerdem wies LUZET das Vorkommen erythropoëtischer Herde in der Milz und Leber nach. Die Pädiater ver-

suchten vergeblich, zu dem Blutbilde auch ein bestimmtes klinisches Bild hinzuzufügen oder eine bestimmte Ätiologie nachzuweisen. Da dies absolut nicht gelingen wollte, wurde bald der Anaemia pseudoleucaemica jede Daseinsberechtigung bestritten, ja sogar den Blutuntersuchungen im Kindesalter fast jeder Wert abgesprochen.

Die Lösung all dieser Verhältnisse erscheint mir außerordentlich sicher und leicht, wenn man endlich einmal davon absieht, in einem bestimmten Blutbilde sofort und stets eine bestimmte Krankheit zu suchen, und wenn man der Auffassung beitritt, daß durch verschiedene Reize dieselben biologischen Reaktionen der blutbildenden Organe wachgerufen werden können.

Die Entstehung des sehr prägnanten Blutbildes der An. pseudoleucaemica infantum (ziemlich hochgradige Anämie; Leukocytose oft hochgradig, bald Lymphocyten, bald polymorphkernige Zellen dominierend; sehr viele kernhaltige Erythrocyten, darunter oft Megaloblasten, viele Megalocyten) erklärt sich folgendermaßen.

Unter dem Einfluß der verschiedensten Anämie erzeugenden ätiologischen Momente, wie Syphilis, Rachitis, gastrointestinale Störungen, entstehen im frühen Kindesalter intensive Reizwirkungen auf die blutbildenden Organe, die zu starker erythropoëtischer Funktion (daher sehr viele Erythroblasten) und zu intensiver leukopoëtischer Tätigkeit (Leukocytose) führen. Dabei entstehen neue hämopoëtische Herde in Leber, Milz, Lymphdrüsen, sofern solche nicht noch aus der Embryonalzeit her fortdauernd bestanden haben. Dadurch werden Milz und Leber wiederum so große mächtige Organe wie beim Fötus. Gleichzeitig schlägt die Erythropoëse nicht nur in ihrem Sitze, sondern auch in ihrer Gestaltung embryonale Wege ein. Dieser Rückschlag zum embryonalen Typus der Blutbildung fällt offenbar deshalb nicht schwer, weil er eben noch der herrschende gewesen ist.

Es stellt demnach die Anaemia pseudoleucaemica infantum eine biologische, in dieser Weise nur in den ersten Lebensmonaten mögliche Variante einer beliebigen sekundären Anämie dar.

Aus dieser biologischen Auffassung erklärt sich das auffällige Blutbild, die Tatsache, daß dasselbe manchmal wenig ausgesprochen ist, ferner die Erfahrung, daß die allerverschiedensten ätiologischen Momente diese „Krankheit" erzeugen können, sodann das ausschließliche Vorkommen im frühen Kindesalter, endlich die Heilbarkeit vieler Fälle.

Für die Prognose ist selbstverständlich die Grundursache, nicht das Blutbild maßgebend; freilich bleibt die eigentliche Veranlassung zu der Anämie zumeist unklar.

Manche Kinder genesen unter Arsenik überraschend schnell, andere werden sogar schon durch einen Klimawechsel geheilt; manche sterben, ganz

gewöhnlich aber nicht an der Anämie, sondern an interkurrenten Pneumonien oder anderen Affektionen.

Im klinischen Bilde der kleinen Patienten fällt zunächst die hochgradige gelbliche Blässe auf. Sodann entdeckt man alle Folgen einer schweren Anämie: Ödeme, Herzdilatation, Herz- und Gefäßgeräusche, Schwäche der Patienten; in den vorgeschritteneren Stadien Dyspnoe, hämorrhagische Diathese (Nase, Zahnfleisch, Darm; Hautblutungen). Die Milz ist sofort palpabel, ziemlich derb und kann bedeutende Größe erreichen. Die Leber ist ebenfalls vergrößert. Gewöhnlich ist, wie schon JAKSCH angibt, der untere Rand scharf und dünn. Ich konnte ihn sogar im Leben umbiegen. Die Leberschwellung ist dabei eine weiche, wie man sich beim Vergleich mit kindlicher Cirrhose überzeugen kann.

Oft bestehen wenigstens zeitweise fieberhafte Temperaturen. Lymphdrüsenschwellungen können vorhanden sein.

Der Blutbefund ist ein eigenartiger. Der Blässe entsprechend ist die Zahl der R. bedeutend herabgesetzt. Die meisten Beobachtungen der Literatur verzeichnen Werte zwischen 1 und 2 Millionen, und es gehört eine hochgradige Anämie ganz entschieden zum Bilde der Affektion.

Es gibt aber auch noch viel tiefere Erythrocytenwerte. So beobachtete ich über 5 Jahre lang einen Knaben[1] mit angeborener Anaemia pseudol. inf., der im 6. Lebensjahre gestorben ist und niemals über 1 000 000 R. und 25% Hämoglobin gehabt hat.

Das Hämoglobin ist natürlich ebenfalls stark reduziert. Dabei gibt es zwei Typen der Krankheit. Am häufigsten wohl dominiert der normocytische Regenerationstypus und der F.-I. ist herabgesetzt bis auf 0,5. In den schwereren Fällen überwiegt der embryonale Typ, und man findet konstant abnorm hohe F.-I.

An den Erythrocyten kann Anisocytose, Poikilocytose, Polychromasie, basophile Punktierung überall gefunden werden. Megalocyten, Mikrocyten sind häufig. Charakteristisch ist die hohe Zahl der kernhaltigen roten Zellen. Normoblasten, Megaloblasten und alle Zwischenformen überschwemmen das Blutbild und zeigen alle Stadien der Polychromasie, der basophilen Granulation und besonders des Kernzerfalles. Diese rosettenartigen Zerklüftungen des Kernes hat man früher vielfach für Mitosen gehalten. Mitosen sind zwar auch anzutreffen, aber stets doch nur als Seltenheiten.

Nicht weniger bunt ist das Bild der weißen Zellen. Es besteht ansehnliche Leukocytose, die mit der Verschlimmerung zunimmt, mit Besserung oder Remission aber sich vermindert. Gewöhnlich betragen die absoluten Werte ca. 20 000. Es können aber auch recht viel höhere Zahlen

[1] Aufs eingehendste in der I.-D. FURRER, Zürich 1907, dargestellt.

konstatiert werden; indessen sind derartige Fälle der bisherigen Literatur nicht immer ganz einwandfrei.

Unter den weißen Zellen dominieren meistens die Neutrophilen, in anderen zahlreichen Beobachtungen, so in meinen eigenen, aber die kleinen Lymphoidzellen. Eosinophile sind öfters spärlich, anderseits aber auch wieder vermehrt gefunden worden. Mitunter sind die normalen Übergangsformen auffallend zahlreich. Myelocyten sind fast immer vorhanden, zumeist in niedrigen Werten, zuweilen aber doch auch in ansehnlichen Prozentsätzen.

Dies ist das typische Blutbild der Krankheit. Besonders wichtig ist aber die Tatsache, daß monate- und jahrelang der Blutstatus in allen Einzelheiten derselbe ist.

Pathologische Anatomie und Histologie.[1]

Es liegen erst wenige genügend sorgfältige Sektionsbefunde vor (Luzet, Lehndorff, Naegeli-Furrer). Die Anämie ist natürlich auch an der Leiche ganz auffallend und zeigt alle ihre Folgeerscheinungen, wie Verfettungen des Herzmuskels, Petechien, hydropische Ergüsse. Die Milz ist groß. Malpighische Follikel sind nicht deutlich zu erkennen. Die Leber ist meist auffallend blaß und bietet keinerlei interstitielle makroskopisch deutliche Einlagerungen. Die Hämosiderosis ist hochgradig. Wiederholt sind zahlreiche, tief kirschrote vergrößerte Lymphdrüsen beobachtet worden, so besonders in eigenen Beobachtungen. Die Röhrenknochen enthalten gleichfalls tiefblaurotes Mark. Auch die Milz ist dunkelrot.

Die histologische Untersuchung der Organe stellt auch in jenen Fällen, die jahrelang hohe Zahlen der „Lymphocyten" dargeboten haben, nicht die Spur einer lymphatischen Reaktion dar. Keine Andeutung von Lymphombildung in den Leberinterstitien. Keine abnorme Wucherung der Follikel in Lymphdrüsen und Milz. Im Gegenteil! Man konstatiert Wucherung von erythropoëtisch-myeloischem Gewebe unter Verdrängung der lymphatischen Zellen (Malpighischen Follikeln) der Milz und Erfüllung des Zentrums der Lymphdrüsen mit myeloischem Gewebe.

In der Leber ist die intracapilläre Erythro-Leukopoëse ebenfalls ausgesprochen. Extravaskuläre Blutbildungsherde sind von Lehndorff gefunden worden, der auch in der Niere gleiche Formationen entdeckt hat. Ausstriche und Schnittfärbungen zeigen in Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark massenhaft Normo- und Megaloblasten, überall neben neutrophilen und eosinophilen Myelocyten. Im Knochenmark ist die Zahl der

[1] Vorwiegend nach eigenen Untersuchungen.

Myeloblasten enorm vermehrt, oft bis zum Dominieren dieser Zellen. Mithin ist die Erythropoëse im Vordergrund des histologischen Befunds.

Die hier geschilderten kindlichen Erkrankungen sind oft äußerst prägnant. Wie bereits gesagt, kann das klinische und hämatologische Bild monate-, ja selbst jahrelang dasselbe sein. Indessen gibt es auch weniger typische Fälle; ja die Zahl der kernhaltigen Roten, und besonders auch der Leukocyten, kann im Verlauf des Leidens ohne Besserung der Anämie bedeutend zurückgehen; ebenso sah ich mit den Jahren die Megaloblasten immer seltener werden. Das ist nicht wunderbar. Biologische Reaktionen, die uns das Blutbild hier in so ausgezeichneter Weise widerspiegelt, sind veränderlich und vom Intensitätsgrad des Reizes abhängig. Viel auffallender erscheint mir die oft außerordentlich lange anhaltende Steigerung der Erythro-Leukopoëse.

Die An. ps. inf. wird von Luzet, Lehndorff als kindliche Leukämie angesehen. Diese Ansicht ist nicht haltbar. Nicht allein das klinische Bild der Patienten, sondern auch der histologische Befund demonstriert uns, daß die Anämie im Vordergrunde des Leidens steht. Daher die tiefkirschroten Lymphdrüsen, daher die dunkelblaurote Farbe der Milz und des Knochenmarkes und das geradezu massenhafte Vorkommen kernhaltiger R. an allen Orten der Blutbildung. Eine gewisse myeloische Wucherung an den gleichen Stellen ist bei vielen anderen Anämien eine uns heute wohlbekannte Erscheinung, die ja selbst bei Infektionskrankheiten so häufig ist.

Viel näher steht das Leiden unzweifelhaft der perniziösen Anämie. Verschiedene Momente machen es aber sehr wahrscheinlich, daß es sich hier doch nicht um eine infantile Form der Biermerschen Krankheit handelt. Einmal verlaufen sehr viele Fälle mit niedrigem F.-I. und bei nicht besonders hochgradiger R.-Verminderung; dann ist diese Menge der Erythroblasten selbst für eine Blutkrise zu hoch und namentlich in ihrer enormen Konstanz ganz abweichend von Biermerscher Anämie. Vor allem aber stellt die beständige Leukocytose einen scharfen Gegensatz dar, und während man einer Leukocytenzunahme bei der Besserung der perniziösen Anämie begegnet, so steigt hier die Zahl der weißen Blutkörperchen umgekehrt mit der Verschlimmerung. Die biologischen Phänomene sind mithin verschiedene, und vorläufig müssen wir, bei der Unkenntnis ätiologischer Faktoren, die Anämien nach biologischen Reaktionserscheinungen voneinander trennen.

Angeblicher Übergang in myeloische Leukämie (Luzet, Frizzoni, Jaksch) ist sehr unwahrscheinlich. Hier liegt offenbar von vornherein Leukämie vor.

Literatur zur Anaemia pseudoleucaemica infantum.

Alt u. Weiss, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1892. S. 433. — Audéoud, Rev. méd. de la Suisse romande. Bd. 14. 1894. S. 507. — Baginsky, Arch. f. Kinderh. Bd. 13. 1891. — Becker, Deutsche m. W. 1901. — Bloch u. Hirschfeld, Zeitschr. f. kl. M. 1900. Bd. 39. ist An. psl. inf. — Borissowa, Virch. Arch. Bd. 172. 1903. Fall III. — Courcoux et Ribadeau-Dumas, Société de biol. 1904. — Cozzolino, Ital. Kongreß f. Pädiatrie. Florenz 1902. — Engel, Virch. Arch. Bd. 135. — Felsenthal, Arch. f. Kinderh. Bd. 13. 1893. — Fischl, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 49. 1899; Prag. m. W. 1894. — Flesch u. Schossberger, Arch. f. Kinderh. Bd. 43. 1906; Deutsch. m. W. 1907. S. 1090. — Furrer, W., I.-D. Zürich 1907 (hier weitere Lit.! u. eingeh. Darstellung von 2 meiner Beobachtungen). — Geissler u. Japha, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 53. 1901. — Glockner, I.-D. München 1895. — Goldreich, Wien. m. W. 1905. Nr. 6. — Gundobin, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 35. 1893. — Hagel, I.-D. Freiburg 1901. — Hamill, Arch. of ped. 1901. — De La Hausse, I.-D. München 1890. — Hayem, Gaz. hebd. de méd. Nr. 45. 1889; Gaz. des hôp. 1889. Nr. 30; Du sang. Paris 1889. — Hirschfeld, Berl. kl. W. 1902. — Hock u. Schlesinger, Centralbl. f. kl. M. 1891. Nr. 46; Hämatolog. Studien. Leipzig 1892; Beitr. zur Kinderh. N. F. II. Wien 1892. — Hunt, Journ. of the Am. med. assoc. 1906. — Jaksch, Med. Wandervorträge. Berlin 1890. Heft 21; Prag. m. W. 1890 u. 1891; Wien. kl. W. 1889. Nr. 12 u. 13. — Jemma, Münch. m. W. 1901. Nr. 48. — Koplik, Arch. of ped. Bd. X. 1893. New York. — Kersberger, Münch. m. W. 1902. S. 158. — Lehndorff, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 60. — Loos, Wien. kl. W. 1891; Arch. f. Kinderh. Bd. 39. — Luzet, I.-D. Paris 1890; Revue mens. 1891; Arch. génér. de méd. 1891. I. — Vict. Mayer, I.-D. Tübingen 1889. Fall 14. — Modigliano, La pediatria 1898. — Monti u. Berggrün, Leipzig 1892. — Moorhead, Dublin Journ. of med. Science 1906. — Morse, Boston med. and surg. Journ. 1894. — Orlandi, Ref. Jahrb. f. Kinderh. Bd. 55. 1902. S. 106. — Pinkus, in Nothn. Sammlung, Bd. VIII. — Raudnitz, Prag. m. W. 1904. S. 43. — Riviere, Lancet 1903. — Royer, Revue mens. 1892. — Schwarz, Zeitschr. f. Heilk. Bd. 22. 1901. — Senator, Berl. kl. W. 1882. Nr. 35. — Siegept, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 49. 1899. — Somma, Ref. Jahrb. f. Kinderh. Bd. 23. 1885. — Steffen, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 28. 1888. — Stengel, Twentieth Centuary Medicine VII. 1896. — Sternberg, Primärerkrankungen usw. — Toeplitz, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 33. 1892. — Vickery, Med. News 1897. — Weil et Clerc, Sem. méd. 1902; Revue mens. 1903. — Wentworth, Boston med. and surg. Journ. 1901. — Weiss, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 35. 1893. — H. Wolff, Deutsch. m. W. 1906. Nr. 49 u. 50. Milzexstirpation. — Zelenski u. Cybulski, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 60. 1904. Siehe auch die Lehrbücher der Blutkrankheiten, besonders Cabot, Bezançon et Labbé, Limbeck, Hayem.

Anämien des Kindesalters.

Die eben geschilderte An. pseudoleucaemica infantum stellt gleichsam ein Extrem hochgradiger Reaktionen der Erythro-Leukopoëse dar und führt in vielen Abstufungen zu den anderen Anämien des Kindesalters. Das Auffallende fast aller Formen von Blutarmut in dieser Lebenszeit ist die leichte und intensive Reaktion der R.-Bildung, so daß Normoblasten oft

reichlich und Megaloblasten nicht selten in der Blutbahn erscheinen, entschieden viel leichter als bei Erwachsenen.

Bei den gewöhnlichen Versuchstieren (Kaninchen, Meerschweinchen usw.) ist dies übrigens auch in ausgesprochener Weise der Fall.

Eine weitere Eigentümlichkeit ist sodann der hohe Grad der Anämie, der schon durch sonst wenig anämisierende Ursachen (gastrointestinale Affektionen, Rachitis, Lues usw.) erreicht wird.

Auch ungewöhnlich starke Vermehrungen der Leukocyten mit zahlreichen Myelocyten oder vielen Lymphocyten sind im Kindesalter keine Seltenheit und finden Analogien in den gleichen Verhältnissen bei experimenteller Anämie von jungen Tieren, die uns durch Reckzeh bekannt geworden sind.

Überaus leicht erfolgen offenbar auch erythropoëtisch-myeloische Bildungen in der Milz, in Leber und Lymphdrüsen, und ist daher ein erheblicher Milztumor nicht selten und oft von langem Bestande.

Alle diese Eigentümlichkeiten erschweren die Beurteilung der kindlichen Anämien und geben unzählige Gelegenheiten zu Fehldiagnosen. Ich will zur Warnung einige Verhältnisse noch besonders beleuchten. Der Milztumor hat in der pädiatrischen Literatur eine gewaltige Konfusion hervorgerufen. Bedeutende Schwellung kann leicht den Gedanken an lienale, heute myeloische Leukämie erwecken. Enthält nun das Blut, wie bei Kinderkrankheiten so häufig, einige Prozente von Myelocyten und eine ansehnliche Leukocytose, so ist für viele Autoren heute die Diagnose wenigstens atypischer Leukämie schon fertig. Indessen ist die ganze Argumentation unrichtig, und natürlich ebenso die Diagnose. So sieht man geradezu riesige Milzschwellungen, die bis in die rechte Fossa iliaca gehen können, bei rachitischen Kindern auftreten und wieder vollkommen zurückgehen.

Noch mehr wird man natürlich pseudoleukämische Prozesse bei vorsichtigerer Beurteilung des Blutbildes anzunehmen geneigt sein. Echte lymphatische Pseudoleukämie braucht aber selbst bei hohen relativen und absoluten Lymphocytenwerten und bei einer gewissen Atypie der Lymphocytenbildung noch lange nicht vorhanden zu sein; denn solche Verhältnisse sind im Kindesalter schon physiologisch. Erst wenn die Atypie sehr stark, der Lymphocytenprozentsatz ganz hoch (80—90%) ist, wenn außerdem generalisierte Lymphdrüsenschwellung vorliegt, kann unter voller Berücksichtigung der Entwicklung des Leidens und des klinischen Bildes aleukämische Lymphomatose (lymphatische Pseudoleukämie) diagnostiziert werden.

Viele Autoren sind bei kindlichen Affektionen mit Anämie und Milztumor zu der Annahme einer Anaemia splenica bereit; doch ist das keine Krankheit, sondern ein Symptomenkomplex, der zwei im Kindesalter

so ungemein häufige Erscheinungen zusammenfaßt, daß damit nicht viel für das Verständnis gewonnen ist. Weitaus am richtigsten würde dieser ganz unklare und vage Begriff aus der Pathologie gestrichen.

Milztumoren sind also bei Kindern unter ganz banalen Verhältnissen selbst in beträchtlicher Größe so häufig, daß ihr Vorkommen zunächst keineswegs eine ernstere Blutkrankheit beweist. Unzweifelhaft handelt es sich bei Anämien vielfach um Wiederaufleben myeloisch-erythropoëtischer Tätigkeit, also um biologische Prozesse, die spurlos zurückgehen können, und nicht um Veränderungen, die wie Granulations- oder Tumorgewebe das Substrat einer Krankheit sind.

Die meisten Formen der Blutarmut im frühen Kindesalter zeigen alle Züge gewöhnlicher sekundärer Anämie, starke Verminderung der R., noch stärkere des Hgl., mithin niedrigen F.-I.; dabei ist Leukocytose oft vorhanden, kann aber ebensogut auch fehlen.

Höhere Lympocytenwerte, einige Myelocyten und kernhaltige Rote gehören zu den gewöhnlichen Befunden.

Als Ursachen kommen insbesondere Rachitis, Lues, gastrointestinale Affektionen, latente Tuberkulose in Frage.

Unzweifelhaft ist die An. psl. inf. nur graduell verschieden, bietet aber doch ein prägnantes und namentlich oft auch ein sehr lange anhaltendes Krankheitsbild.

Manchmal sinkt die Zahl der Leukocyten und der Erythroblasten in ganz chronischen Fällen, so in der von mir über 5 Jahre verfolgten Erkrankung, für einige Zeit bedeutend (bis 4000 Leukocyten und nur noch vereinzelt kernhaltige R.), ohne Besserung des Allgemeinbefindens. Würde man den Kranken zuerst in einem solchen Stadium sehen, dann müßte man wohl eine beliebige sekundäre Anämie diagnostizieren.

Andere ganz schwere und letale Anämien verlaufen dauernd ohne Leukocytose und ohne nennenswerte Zahl von Erythroblasten; aber die enorm vergrößerten Lymphdrüsen, Milz und Leber sind in allerhöchstem Grade erythropoëtisch-myeloisch umgewandelt, so in dem von mir und Sorochowitsch mitgeteilten Falle. Atypische myeloische Leukämie ist dabei ausgeschlossen; denn die tiefblaurote Färbung der großen Lymphdrüsen und das massenhafte Vorkommen von kernhaltigen Roten beweisen das Vorwiegen der Erythropoëse, abgesehen davon, daß das Blut gar keine Anhaltspunkte für Leukämie gibt. Das klinische Bild gleicht ganz außerordentlich der akuten Leukämie.

Echte perniziöse Anämie ist im frühen Kindesalter (siehe S. 262) bisher nicht sichergestellt. Möglicherweise bekommt gerade wegen der starken biologischen Reaktionen das uns vom Erwachsenen geläufige Bild so viele neue Züge in den klinischen und hämatologischen Verhältnissen, daß ein ätiologisch gleicher, im Wesen identischer und nur durch andere bio-

logische Reaktionsphänome verschiedener Erkrankungsfall als etwas Besonderes imponiert.

Myeloische Leukämie ist sehr selten und vor dem 4. Lebensjahre nicht beobachtet. Auch diese Krankheit scheint bei Kindern akut zu verlaufen. (Mein Fall bot nur 4 Monate lang Krankheitserscheinungen und näherte sich hämatologisch stark der akuten myeloischen Leukämie.)

Sehr häufig dagegen zeigt sich bei Kindern lymphatische Leukämie, und zwar immer als akute, gleichgültig, ob es sich um kleinzellige oder großzellige handelt.

Auch pseudoleukämische Affektionen trifft man vielfach im kindlichen Alter; doch bietet die Diagnose sehr erhebliche Schwierigkeiten, und muß ich auf Späteres verweisen.

Literatur über Kinderanämien.

Felsenthal, Arch. f. Kinderh. Bd. 15. 1893. — Fischl, Jahrb. f. Kinderh. 1899. Bd. 49; Prag. m. W. 1892. Nr. 12. — Geissler u. Japha, Jahrb. f. Kinderh. 1901. Bd. 53. — Gundobin, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 35. 1893. — Hutchinson, Lancet 1904. — Japha, in Pfaundler u. Schlossmann, Handb. d. Kinderkr. 1903. — Loos, Arch. f. Kinderh. Bd. 39; Wien. kl. W. 1892. S. 291; Wien. kl. W. 1891. Nr. 2. — Luzet, Thèse de Paris 1891. — Monti, Wien. m. W. 1894. — Monti u. Berggrün, Die chron. Anämie im Kindesalter. Leipzig 1892. — Mosse u. Grünbaum, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 58. 1903. — Reinert, Die Zählung d. Blutkörperchen usw. Leipzig 1891. — Siegert, Jahrb. f. Kinderh. 1899. Bd. 49. — Stoos, Korr.-Bl. f. Schweizer Ärzte. 1903. S. 329. — Somma, Arch. di Patologia infantile 1884; Allg. Wien. med. Zeitung. 1891. — Sorochowitsch, I.-D. Zürich 1904. — Swart, Virch. Arch. Bd. 182. — Toeplitz, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 33. 1892. — Weiss, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 35. 1893.

Leukanämie (Leube).

Leube beobachtete im Jahre 1900 eine akute schwere Anämie bei einem Knaben, dessen Blut sowohl Züge der perniziösen Biermerschen Krankheit (Megalocyten, Megaloblasten, schwere Anämie mit hohem F.-I.), als auch der Leukämie (13 % neutroph., 0,6 % eosin. Myelocyten bei 10 600 L.) darbot. Er dachte an Mischform beider Krankheiten und drückte diese Auffassung durch die Namengebung Leukanämie aus.

Freilich gaben die Sektionsbefunde keinen Anhaltspunkt für Leukämie, und auch für Biermersche Anämie fehlte die wichtige Hämosiderosis und stimmten manche histologischen Befunde (Nekrosen im Knochenmark) gar nicht. Unzweifelhaft handelte es sich weder um Leukämie, noch um Biermersche Anämie, noch gar um Kombination beider Leiden, sondern eine sehr schwere, wohl infektiöse Anämie hatte zu starker Knochenmarks-

reizung (viele Erythroblasten und Myelocyten) geführt. Mithin war ein biologisches Symptom der Blutbildung als das Besondere der neuen Krankheit herausgehoben worden.

Sehen wir zu, ob dieses Symptom nicht auch sonst vorkommt. Da können wir zunächst sagen, daß die Anaemia pseudol. inf. sich hämatologisch gerade durch die gleichen Erscheinungen äußert. Ferner können bei Remissionen der BIERMERschen Anämie in der Zeit der Blutkrisen gleiche oder doch sehr ähnliche Befunde erhoben werden. Die Literatur enthält auch Angaben, daß bei Röntgenbestrahlung perniziöser Anämie eine große Zahl von Myelocyten auftauche, und ich habe oben erwähnt, daß ich bei puerperaler BIERMERscher Anämie unter dem Einfluß einer als Komplikation auftretenden Sepsis massenhaft Erythroblasten und über 25% Myelocyten bei ca. 30 000 Leukocyten gefunden habe. MEYER und HEINEKE verzeichnen mehrere Fälle von „atypischer perniziöser Anämie", die hämatologisch der Leukanämie entsprechen, histologisch sich nur unbedeutend von typischer BIERMERscher Anämie unterscheiden.

In ausgesprochenster Weise erzeugen Carcinosen des Knochenmarkes (BRAUN, EPSTEIN, KURPJUWEIT, FRESE, ARNETH, eig. B. usw.) dasselbe Symptomenbild, und die Ähnlichkeit mit leukämischen Veränderungen ist hämatologisch noch viel größer. Histologisch kann zwar myeloische Umwandlung gefunden werden, aber Leukämie kommt natürlich doch keinen Augenblick in Betracht.

Auch bei Lymphosarkomatosis habe ich dasselbe gesehen.

Schwere Malariaanämie gibt ein völlig ähnliches Blutbild (ZERI). Bei akuter lymphatischer und myeloischer Leukämie kann man so massenhaft Erythroblasten beobachten, daß auch solche Fälle als Leukanämie beschrieben worden sind (MATTIROLO, HIRSCHFELD, LUCE; SACCONAGHI). Unzweifelhaft müssen jedoch diese Beobachtungen scharf von derjenigen LEUBES getrennt werden; denn hier liegen ganz sichere Leukämien vor, und ist lediglich die Zahl der Erythroblasten gesteigert als einzige ungewöhnliche Erscheinung. Da aber die Leukämien alle Stufen von wenigen bis zu massenhaften kernhaltigen R. aufweisen können, so ist etwas Besonderes in einer Steigerung dieser Zellen unmöglich zu erblicken.

Die als charakteristisch für Leukanämie hingestellte Erscheinung, relativ viel Myelocyten bei Normoblasten und Megaloblasten, ist also bei den allerverschiedensten, zum Teil ätiologisch klaren Leiden (Carcinom, Malaria, Nitrobenzolvergiftung) gar keine Seltenheit.

Scheidet man jene erwähnten echten Leukämien als ihrem Wesen nach ganz verschieden und nur oberflächlich im Blutbefund einige ähnliche Züge aufweisend aus, so zeigt sich, daß die Anämie das Wichtige solcher Erkrankungen ist, und an Leukämie nicht ernstlich gedacht werden kann.

Soll man nun Leukanämie wenigstens als Symptomenkomplex beibehalten? Ich glaube nein. Jedenfalls darf man höchstens von Anämien mit leukanämischem Blutbefund, nicht von Leukanämien reden. Dann könnte man aber ebensogut auch atypische Anämie sagen, oder die Atypie mit einigen Worten beschreiben.

Diese Leukanämiefrage hat wenigstens das Gute gehabt, daß wir jetzt auch für Erwachsene Anämien mit ähnlichen Blutbefunden wie demjenigen der Anaemia pseudoleuk. inf. kennen. Sofern diese Formen von Blutarmut uns ätiologisch ganz unklar sind und nicht lediglich durch Knochenmarksreizung infolge von Tumoren oder Infektionskrankheiten entstehen, könnte man sie vorläufig als interessante biologische Abarten schwerer Anämie gelten lassen, ohne daß man indessen in der Abnormität selbst etwas Unerhörtes oder uns Unverständliches sehen müßte. Hierher würden zu rechnen sein die Beobachtungen von LEUBE-ARNETH, KERSCHENSTEINER, ERICH MEYER-HEINEKE, Fall 16, besonders aber die interessanten geheilten Fälle von MORAWITZ. Solche Affektionen scheinen stets akut zu verlaufen. Vielleicht unterscheiden sie sich auch von BIERMERscher Anämie durch ansehnliche Mengen von Blutplättchen, worauf HAYEM so großen Wert legt.

Literatur der Leukanämiefrage.

ARNETH, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 69. 1901; Zeitschr. f. kl. M. Bd. 54. 1904; Diagnose u. Therapie der Anämien, Würzburg 1907. — BUSHNELL and HULL, Edinb. m. J. 1906. Unklar. — EHLICH u. LINDENTHAL, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 30, 1896. Nitrobenzolvergiftung. — HIRSCHFELD, Fol. haem. 1906. S. 332 = ak. lymph. Leuk. — KERSCHENSTEINER, Münch. m. W. 1905. Nr. 21. Siehe auch MEYER u. HEINEKE. — LEUBE, Sitzungsber. d. phys. med. Ges. Würzburg 1900; Deutsche Klinik. 1902. Bd. 3. — LUCE, Arch. f. kl. M. Bd. 77. 1903 = ak. lymph. Leuk. — MATTIROLO, Fol. haem. 1905, S. 657 = ak. lymph. Leuk.; Giornale dell acad. di med. di Torino. 1902. Bd. 8. — MEYER u. HEINEKE, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 88. 1907. — MORAWITZ, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 88. 1907. — PAPPENHEIM, Fol. haem. 1906. S. 339. — SACCONAGHI, Gaz. med. ital. 1904. Nr. 11—13 = ak. myel. Leuk. — WEBER, Lancet 1904. 28. V.; Brit. m. J. 1904. S. 2268. Unklar. — ZERI, Riforma med. 1904. Nr. 34. Malaria.

Die Leukämien.[1]

Historisches und ältere Auffassungen über das Wesen der Leukämie.

Als Virchow im Jahre 1845 die Leukämie als eine besondere Krankheit der blutbildenden Organe erklärt und von der Pyämie abgegrenzt hat, da offenbarte sich in dieser Auffassung das Genie seines Geistes, das intuitiv das Richtige herausfand. Ja intuitiv, denn alle Argumente in der Begründung der neuen Krankheit waren falsch. Virchow hatte nämlich die irrige Auffassung, daß die Leukämiezellen den gewöhnlichen normalen Blutzellen und Eiterkörperchen gleich seien, daß nur die Dauer der Vermehrung der Leukocyten im Gegensatz zur Leukocytose das Besondere der Leukämie darstelle. Die allein richtige Argumentation, daß nirgends eine Quelle der Eiterung gefunden werden konnte, war ja natürlich auch kein Gegengrund gegen Sepsis.

Heute wissen wir, daß pathologische und unreife Zellen das Leukämieblut charakterisieren, und daß die Konstanz der Leukocytenvermehrung kein unbedingtes Erfordernis für die Diagnose ist.

Es mußte daher ganz natürlicherweise anfänglich die Abgrenzung der Leukämie, wie Virchow selbst schreibt (V. A. Bd. 5, S. 95), schwer fallen, und eine ganze Reihe der zuerst, ja von Virchow selbst publizierten Leukämiefälle sind ganz andere Affektionen gewesen.

Auf Grund der Zellanalyse unterschied der Altmeister der Pathologie schon im Jahre 1853 zwei Arten von Leukämien, eine lienale, zuerst entdeckte, mit großen Blutkörperchen (die heutige myeloische) und eine lymphatische mit „freien Kernen“ (Lymphocyten, bei Essigsäurezusatz).

Für den Ursprung der lienalen Leukämie aus der Milz schienen in ganz gewichtiger Weise jene sog. Milzstoffe zu zeugen, namentlich das Hypo-

---

[1] Das Verdienst, die Leukämie als eigene Krankheit entdeckt zu haben, ist Virchow fast sofort von dem Schotten Bennet streitig gemacht worden. Ich vermag zurzeit nicht zu sagen, ob die Ansprüche Bennets berechtigt waren; nach seinen Ausführungen in Virchows Archiv, Bd. 7, möchte das sogar nicht unwahrscheinlich sein. Virchow führte den Prioritätskampf mit äußerster Heftigkeit, warf seinem Gegner sogar „Charakterfehler“ vor, so daß man bei den oft auch nicht gerade feinen Polemiken der jetzigen Zeit doch damit sich trösten kann, daß in der guten alten Zeit der Kampf keineswegs liebenswürdiger geführt wurde.

xanthin, das Scherrer in der Milz und im leukämischen Blute gefunden hatte. Längere Zeit wurde auf diese chemische Diagnose ganz besonderer Wert gelegt, bis Salkowski das Beweisende dieser Argumentation über den Haufen warf.

Ein ganz bedeutender Fortschritt in der Erkennung des Wesens der Leukämien resultierte aus den Forschungen Neumanns. Dieser Autor fand das Knochenmark bei Leukämie verändert und stellte seinerseits eine dritte Art der Leukämie, die myelogene auf. Später wies er mit größter Schärfe darauf hin, daß das Knochenmark in jedem Falle erkrankt ist, und es schien allmählich die myelogene Leukämie die anderen Formen in sich zu absorbieren. Klinisch wurden zunächst fast allgemein nach der Stärke der Organaffektionen unterschieden:

1. Eine lymphatische Form mit großen Lymphdrüsen,
2. eine lienale Form mit riesigem Milztumor,
3. eine myelogene Form mit Knochenempfindlichkeit und starken Markveränderungen an der Leiche.

Außerdem mußten immer mehr Kombinationen der verschiedenen Arten zugelassen werden; denn gerade die lienale Form wies bei der Sektion schwere Knochenmarksveränderungen auf.

Eine gewisse Schwierigkeit bot auch die Abgrenzung der Leukämie von starken Leukocytosen; so rechnete man von 50 000 Leukocyten an eine Affektion als Leukämie, was aber gänzlich unstatthaft ist, weil, wie nun die Untersuchungen Ehrlich zeigten, in erster Linie die Art der Zellvermehrung, nicht die Zahl maßgebend ist.

Aus den Zellanalysen Ehrlichs erfuhren unsere Kenntnisse über das Wesen der Leukämie die bedeutendste Erweiterung. Jetzt wurde es möglich, nach der Art der Blutveränderung eine Zweiteilung der Leukämie vorzunehmen, und es stellte Ehrlich auf

1. eine lymphatische Leukämie mit Vermehrung der Lymphocyten;
2. eine myelogene Leukämie mit Vermehrung der Knochenmarkszellen und ihrer Abkömmlinge im Blute.

Die Milz schied damit zunächst als genetischer Faktor aus, indem die frühere lienale Form sich durch Myelocyten bedingt herausstellte und damit nach ihrem Wesen als eine myelogene erklärt werden mußte.

Ehrlich erklärte mit vollem Recht, daß nur das Wesen der Überproduktion, nicht die Größe der affizierten Organe für die Auffassung der Natur des Leidens in Betracht komme; sonst müßte man eventuell auch von einer hepatogenen Form reden, entsprechend den gewaltigen Leberschwellungen.

Als Ausgangspunkte der Leukämien sah Ehrlich zunächst die Lymphdrüsen und das Knochenmark an, und je nach der Art der Wucherung würde dann die Milz entweder von Lymphocyten oder von Knochenmarks-

zellen besiedelt. Später sprachen gewisse klinische Beobachtungen dafür, daß auch Lymphocytenleukämien vom Knochenmark ausgehen können. Daraufhin ließ Ehrlich die Organe als Quellen der Leukämie bei der Namengebung ganz beiseite und unterschied nach der Art der Gewebsveränderung

1. eine lymphatische Leukämie, bedingt durch Wucherung lymphatischen Gewebes (event. auch vom Knochenmark ausgehend);

2. eine myeloide Leukämie, erzeugt durch Wucherung myeloiden Gewebes.

Damit war wohl das innerste Wesen der Leukämie, wenigstens histiogenetisch, erfaßt; aber zahlreiche, schwer zu klassifizierende Einzelfälle schienen auch diese Einteilung wieder in Frage zu stellen, dem Dualismus der Zellen wie ihrer Gewebe bedrohlich zu werden und die ganze Ehrlichsche Lehre zu erschüttern.

Aus der drohenden Verwirrung und Verflachung retteten weitere cytologische und histiogenetische Studien, die gerade hier sich als absolut unerläßlich erwiesen haben.

Ich stellte 1900 die Begriffe der Myeloblasten als ungranulierte lymphocytenähnliche Zellen des myeloischen Gewebes, und die Myeloblasthämie oder Myeloblastenleukämie als Unterart der myeloischen auf. Damit konnten nun jene Beobachtungen eine sichere und histologisch befriedigende Erklärung finden, bei denen lymphatische Follikel absolut unbeteiligt getroffen werden, aber lymphoide Zellen in den Organen wuchern und im Blute in großer Zahl auftreten. Auch war damit verständlich geworden, warum nicht allzu selten vor dem Tode und bei Verschlimmerungen ungranulierte Zellen an Stelle der Myelocyten auftauchten; denn die Annahme eines Überganges der myeloischen Leukämie in eine lymphatische birgt für jeden pathologisch-anatomisch geschulten Mediziner große innere Unwahrscheinlichkeit in sich.

Immerhin sind auch jetzt noch nicht alle Probleme gelöst, und es bedarf des Eingehens auf die indifferentesten blutbildenden Zellen, die in der Adventitia der Gefäße liegen, und der eingehendsten embryologischen und histopathologischen Studien, um weitere Schwierigkeiten zu überwinden.

Doch bevor ich auch diese Probleme vorführe, müssen zunächst die einfachen Verhältnisse erklärt sein.

Wir teilen heute die Leukämien ein in

1. lymphatische Leukämie, ausgehend von dem lymphatischen Gewebe des Organismus, nicht von einem Organ (Lymphdrüsen, Milz oder Knochenmark) aus, weil die Krankheit sofort generalisiert auftritt als Systemerkrankung, und nirgends einen primären Herd hat;

2. myeloische Leukämie, ausgehend vom myeloischen Gewebe des Organismus, das nicht allein im Knochenmark bereits entwickelt vorhanden

ist, sondern aus undifferenzierten Adventitiazellen fast überall entstehen kann. Auch hier liegt eine sofort generalisiert auftretende Systemerkrankung vor.

Nach dem klinischen Verlauf unterscheiden wir zweckmäßig bei beiden Leukämien akute und chronische Formen, und es stellen die akuten Arten Varianten dar, die sich gewöhnlich auch morphologisch als großzellig lymphatische und als Myeloblastenleukämien verschieden präsentieren, aber prinzipiell derselben Krankheit angehören.

Freilich ist eine scharfe Trennung der akuten und chronischen Formen nicht möglich, namentlich nicht nach der Dauer, obwohl natürlich Erkrankungen von mehr als 6 Monaten stets den chronischen zugerechnet werden. Es ist viel richtiger, als akute Affektionen jene zu bezeichnen, die stürmisch einsetzen, schwere klinische Symptome (Blutungen, Nekrosen usw. aufweisen und das Allgemeinbefinden aufs schwerste stören.

Die oft versuchte Überimpfung der Leukämie auf Tiere gelingt nicht, obwohl gewisse Haustiere unzweifelhaft an Leukämie erkranken. Zwar sind viele ältere Angaben der Literatur (z. B. Bollinger, Virch. Arch., Bd. 59, Eberth, Virch. Arch., Bd. 72) nicht einwandsfrei, wohl aber solche aus der neueren französischen Literatur über jeden Zweifel gesichert. Weil et Clerc (Arch. de méd. exp. 1904, Soc. de biol. 1904 u. 1905, Presse méd. 1905, Nr. 72) berichten besonders von Leukämien beim Hunde und fanden sowohl lymphatische als auch myeloische Erkrankungen. Die letzteren waren viel seltener und weichen von der menschlichen Affektion nicht unerheblich ab.

Die chronische lymphatische Leukämie.

Es handelt sich um eine chronische Hyperplasie und vermehrte Funktion des lymphatischen Gewebes im ganzen Organismus. Ganz besonders pflegen die Lymphdrüsen zu erheblichen Knoten anzuschwellen. Eine Vergrößerung der Milz fehlt wohl nie, und eine Wucherung von lymphatischem Gewebe im Knochenmark ist stets vorhanden. Außerdem weisen die Thymus, die Tonsillen, die Leber, der Darm usw. lymphatische Hyperplasien auf. Die vermehrte Tätigkeit all dieser Gewebe zeigt sich durch eine gewöhnlich enorme Zunahme der Lymphocyten im Blute. Die Krankheit führt allmählich zu Kachexie und damit, oder durch interkurrente Affektionen, zum Tode.

Die Ätiologie der chronischen lymphatischen Leukämie ist vollkommen dunkel. Wir haben gar keine Anhaltspunkte, warum der gesamte lymphatische Apparat in Hyperplasie und vermehrte Funktion gelangt.

Alle Bakterienbefunde haben sich als irrig, eventuell nur als Komplikationen des Leidens erwiesen. Gegen den Tumorcharakter (siehe S. 326) der Krankheit lassen sich gewichtige Gründe vorführen.

Das Vorkommen der Krankheit ist eher ein seltenes. Im frühen Kindesalter sind sicher chronisch verlaufende Fälle lymphatischer Leukämie bisher nicht bekannt, dagegen findet sich das Leiden bis ins höchste Alter.

Die Dauer der chronischen lymphatischen Leukämie kann sich bei relativ sehr gutem Befinden über viele Jahre erstrecken. Einer meiner Patienten starb an einer interkurrenten croupösen Pneumonie, nachdem die Krankheit bereits 8 Jahre konstatiert gewesen war. Andere Fälle lebten noch nach 13 Jahren (Klein). Im allgemeinen dürften indessen 3—5 Jahre den Durchschnitt darstellen, wobei freilich zu berücksichtigen ist, daß zumeist der Anfang des Leidens sich dem Patienten nicht durch deutliche Erscheinungen verrät, und die wirkliche Dauer daher noch wesentlich länger sein könnte.

Gegenüber der akuten lymphatischen Leukämie ist eine strenge Abgrenzung vollkommen unmöglich.

Klinisches Bild.

Die Patienten suchen gewöhnlich den Arzt auf, weil sie eine schmerzlose, aber zunehmende Schwellung der Lymphdrüsen konstatiert haben. In einigen Fällen führte eine Mandelschwellung zu spezialärztlicher Behandlung, und wurde jetzt oder in der Folgezeit die Grundursache erkannt. Gar nicht so selten entdeckt der Arzt ganz zufällig, z. B. bei Abdominaluntersuchungen, eine mäßig vergrößerte Milz und nachher eine generalisierte Hyperplasie der Lymphdrüsen. Wiederum nicht selten führt den Patienten eine zunehmende Mattigkeit und Gewichtsabnahme zur Behandlung.

Das Aussehen der Patienten ist meistens blaß, jedoch nicht immer, namentlich nicht in den früheren Perioden. Aber auch später, bei recht weit vorgeschrittener Krankheit, kann man 100% Hämoglobin und eine nahezu normale Gesichtsfarbe konstatieren.

Der wichtigste Befund ist das Vorhandensein einer sehr ausgedehnten Lymphdrüsenschwellung, die nur höchst selten vermißt wird. Besonders die Glandulae cervicales, dann axillares und inguinales sind als meist bohnengroße, mitunter aber bis eigroße Körper sichtbar. Gewöhnlich bestehen ganze Ketten von Drüsen, die vollkommen frei verschieblich und nur selten miteinander verbacken sind. Die Haut zeigt keinerlei Entzündungserscheinungen. Durchbrüche oder Eiterungen kommen nicht vor, oder wenn einmal etwas derartiges beobachtet wird, so handelt es sich unzweifelhaft um sekundäre Prozesse.

Die Drüsen selbst sind mäßig hart und ändern ihre Konsistenz im Laufe der Jahre kaum (im Gegensatz zu pseudoleukämischen). Schmerzempfindlichkeit besteht nie.

Eine genauere Untersuchung stellt bald fest, daß überall Lymphdrüsenschwellungen, wenn auch recht verschiedengradig, bestehen. Die submaxillaren, nuchalen, retrosternalen, cubitalen, retroperitonealen Drüsen sind ebenfalls vergrößert; nicht selten ist eine Drüse lateral der Mamma an der seitlichen Thoraxwand vergrößert.

Eine Milzvergrößerung fehlt nie, ist sehr selten so mäßig, daß sie wenigstens nicht perkussorisch nachgewiesen werden könnte. Ganz gewöhnlich trifft man palpable Tumoren, die ungefähr handbreit den Rippenrand überragen und sich ziemlich hart anfühlen. Seltener kommen auch sehr große, fast das ganze Abdomen ausfüllende Tumoren vor, wie sie weitaus häufiger zum Bilde der myeloischen Leukämie gehören.

Das Beklopfen der Knochen ist nicht selten, gewöhnlich an begrenzten Stellen, empfindlich; doch fehlt dieses Symptom sehr häufig.

In manchen Fällen werden noch andere Organe von größeren lymphatischen Infiltraten befallen. Hier ist in erster Linie die Haut zu erwähnen, die gerade bei dieser Form von Leukämie mit Vorliebe erkrankt ist. Neben Pruritus, Erythemen und urticariaähnlichen Affektionen kommen kleinere und größere Lymphome zur Beobachtung, ganz ausnahmsweise kommt es zu entstellenden mächtigen Tumoren, besonders im Gesicht. (KREIBISCH, NÉKAM, NIKOLAU, PHILIPPERT, HALLOPEAU et LAFITTE, PINKUS [hier Lit.!]) Außerdem kommt eine, der Mycosis fungoides ähnliche, von KAPOSI als Lymphodermia perniciosa bezeichnete Hauterkrankung vor.

Bereits erwähnt sind starke Tonsillarschwellungen, die zu Tonsillotomien Veranlassung geben, wobei die Operation nur vorübergehenden Erfolg aufweist. Sehr selten sind größere Infiltrate der Gingiva, so daß es zu Blutungen, Sekundärinfektionen, ja zum Ausfall der Zähne und zu Noma kommen kann, wie solche Erscheinungen weit häufiger der akuten Lymphämie zukommen. Ganz vereinzelt ist Lymphombildung in den Speicheldrüsen beobachtet worden (eig. B.).

Im Auge kommt es häufig zu Retinitis leukaemica (weiße Infiltrate und degenerative Flecken und Blutungen). Dagegen sind eigentliche Lymphombildungen nur recht selten, aber beobachtet in den Augenlidern. Das gleiche gilt von Läsionen des Ohres und des Nervensystems, die so viel häufiger bei akuten Leukämien und Chloromen getroffen werden. Mitunter kommt es bei akuten oder präagonalen Verschlimmerungen zu hämorrhagischer Diathese.

Der Herzbefund ist gewöhnlich negativ. Erst wenn eine schwere Anämie sich geltend macht, trifft man als deren Folgen Dilatationen, systolische Geräusche und Zunahme der Pulsfrequenz.

Die Leber ist in der Regel vergrößert, palpabel und mäßig hart; in weit vorgeschrittenen Fällen kann man auch bedeutende Lebertumoren vorfinden.

Chronische Nephritiden sind nichts Ungewöhnliches, geringe Eiweißausscheidung kommt oft vor. Der BENCE-JONESsche Eiweißkörper ist bisher nur einmal von ASKANAZY gefunden worden.

Der Stoffwechsel der chronischen Leukämie braucht nicht von der Norm abzuweichen; freilich ist eine ansehnliche U.-Steigerung zeitweise vorhanden, erreicht indessen nicht jene exorbitanten, bei akuter Form beobachteten Werte.

Der **Blutbefund** der chronischen lymphatischen Leukämie ist gewöhnlich ein sehr eintöniger; es herrschen in absoluter und relativer Vermehrung die kleinen Lymphocyten vor, oft bis zu 95, ja bis über 99% der vorhandenen weißen Blutkörperchen.

Ein genaueres Studium ergibt an tadellosen Präparaten, besonders bei Giemsafärbung, gewisse Abweichungen von den normalen Blutlymphocyten.

1. Nicht selten ist das Protoplasma vieler Zellen außerordentlich schmal, kaum vorhanden. Solche fast nacktkernige Lymphocyten fehlen dem normalen Blut.

2. Der Kern ist oft heller und das Chromatinnetz lockerer gebaut im Gegensatz zu den dunkleren und kompakteren normalen Lymphocytenkernen.

3. Die Größenschwankungen der Zellen sind zumeist ausgeprägter. Jede chronische Lymphocytenleukämie enthält auch große blaßkernige Zellen mit dem doppelten Durchmesser der roten Blutkörperchen und gewöhnlich sehr viele Zwischenstadien. Die Zahl der Makrolymphocyten ist gewöhnlich gering; zeitweise aber treffe ich ganz bedeutende Zunahmen und zwar nicht nur bei Verschlimmerungen. ERBEN gibt 54% kleine und 42% große an. Alsdann kommen auch Riesenlymphocyten und atypische pathologische gelappte Formen (sog. RIEDER-Formen) vor, obwohl es sich um sehr chronische Leukämien handelt.

4. Es gibt auch ganz chronisch verlaufende, vorwiegend oder fast ausschließlich großzellige Lymphämien; hierher der von GRAWITZ in seinem Lehrbuch erwähnte 4 Jahre lang beobachtete Fall; dann eine Beobachtung von STUDER (mindestens 3 Jahre); ferner Fälle von NAUNYN, CABOT, RECKZEH, FRÄNKEL, HAYEM et LION.

5. Lymphocytenschatten, die GUMPRECHT als Degenerationen beschrieben hat, können zeitweilig reichlich vorhanden sein; doch bin ich entschieden der Meinung, daß es sich nicht um degenerierte, sondern um sehr leicht lädierbare junge Zellen handelt (vgl. S. 115).

6. Azurgranula fehlen den Lymphocyten der Leukämie stets!

Die Zahl der Leukocyten beträgt in der Regel einige Hunderttausend, nicht selten kommen auch tiefere Werte, ausnahmsweise höhere, bis über 1 000 000 vor.

Die anderen Leukocyten sind stets prozentlich stark zurückgedrängt und nur ganz selten vermehrt. Myelocyten werden fast immer vermißt. Eosinophile und Mastzellen sind vereinzelt.

Die roten Blutkörperchen sind in frischen Stadien oder bei mild verlaufenden Erkrankungen nicht vermindert.

Dementsprechend ist anfänglich auch der Hämoglobingehalt vollkommen normal. Mit Fortschreiten der Kachexie freilich kommt es immer zu mäßiger, hie und da zu ganz schweren Anämien.

Kernhaltige rote Blutkörperchen, Normoblasten und seltener Megaloblasten sind in schweren Fällen fast stets anzutreffen, alsdann ist auch Poikilocytose, Anisocytose mit Vorkommen einiger Megalocyten, Polychromasie, basophile Punktierung vorhanden.

Das lymphämische Blut enthält nie oxydierende und peptische Fermente, da solche ja den Lymphocyten fehlen. Der Fibringehalt ist nie erhöht.

Veränderungen des Blutbefundes.

Es ist überaus wahrscheinlich, daß die chronische lymphatische Leukämie sich langsam aus einem anfänglich aleukämischen Stadium entwickelt; doch ist dieses bisher nur ganz selten tatsächlich beobachtet worden. Naunyn teilt eine derartige Beobachtung mit, bei der vorher hochgradigste Anämie bestanden hatte und plötzlich eine sehr chronische kleinzellige Leukämie auftrat. Für die große Mehrzahl der chronischen Lymphämien gibt es aber kein initiales anämisches Stadium.

Wenige Beobachtungen der Literatur erzählen von Spontanremissionen; weit häufiger sind therapeutische Arsenbesserungen beschrieben worden. Heute sind Röntgenerfolge an der Tagesordnung. In relativ zahlreichen Fällen haben interkurrente Krankheiten einen vollkommenen Umschwung des Blutbildes zur Folge gehabt, und zwar handelt es sich dabei um Affektionen, die normal mit neutrophiler Leukocytose verlaufen, wie ganz besonders Sepsis, croupöse Pneumonie, Erysipel, Miliartuberkulose. Alsdann gehen auch Milz und Lymphdrüsenschwellungen bedeutend zurück, und das Blutbild kann vollkommen dasjenige der betreffenden Krankheit werden. (Siehe Seite 345.)

Bereits oben habe ich darauf hingewiesen, daß auch bei chronischer Lymphämie ohne ersichtbaren Grund zeitweise weitaus zahlreicher große Lymphocyten auftreten können (eig. Beobachtung); außerdem ist dies auch bei Verschlimmerungen der Fall.

Verlauf des Leidens.

Das Leiden ist unheilbar. Sichere Heilungen sind nicht bekannt. Die Patienten bleiben zwar sehr häufig lange Zeit vollkommen kräftig und erwerbsfähig, gewöhnlich aber nehmen die lymphatischen Schwellungen, wenn sie auch jahrelang stationär geblieben sind, mit der Zeit doch zu; auch im Blute ist die Tendenz zu einer immer höheren Lymphocytenvermehrung fast stets vorhanden. Allmählich nimmt die Anämie überhand; es treten Fieber und Dyspnoe auf, und die Kachexie wird immer ausgesprochener und kann als solche zum Tode führen. In den letzten Lebenszeiten kommen akute Verschlimmerungen vor; hämorrhagische Diathese, Fieber und Nervensymptome, sehr ähnlich wie bei akuter Lymphämie, vervollkommnen die Ähnlichkeit des klinischen Bildes zwischen chronischer und akuter Form.

In anderen Fällen setzen Komplikationen, vor allem Sepsis, dem Leben ein Ende. Es scheint, daß die Leukämiker Infektionen außerordentlich geringen Widerstand bieten. Das könnte bei der Lymphämie seinen Grund haben in der Erdrückung des myeloischen Systems durch die lymphatische Wucherung und dem Unvermögen einer adäquaten Reaktion des Organismus.

In einer eigenen Beobachtung fand ich bei einer chronischen lymphatischen Leukämie, die durch Streptokokkensepsis in wenigen Tagen letal endigte, unter Tausenden von Leukocyten nicht eine einzige granulierte Zelle im Blut und auch nicht in den Organen. Dagegen erschienen agonal reichlich Makrophagen mit kleinem Kern, die ganze Streptokokkenketten in sich aufgenommen hatten.

Therapie

(eingehendere Erörterungen S. 352).

Die chronische Lymphämie ist einer Besserung heute durchaus zugänglich, und zwar sind es die Röntgenbestrahlungen, die weitgehende Erfolge aufweisen; freilich gibt es auch refraktäre Fälle. Früher wurden, immerhin nur selten, auch durch langdauernde Arsentherapie gute Resultate erzielt.

Pathologische Anatomie und Histologie.[1]

Die Sektion weist nach, daß eine ganz generalisierte Lymphdrüsenhyperplasie vorliegt. Die Drüsen liegen einzeln und in Ketten, sind im

[1] Die Histologie der Leukämien ist nahezu ausschließlich nach eigenen Studien dargestellt, um die vielen irrigen und unkontrollierbaren Angaben der Literatur auszuschalten.

allgemeinen gut voneinander abgegrenzt, selten stark verbacken. Auf dem Schnitt findet man ein weiches saftiges Gewebe, dessen Farbe sehr vom Blutgehalt abhängig ist und von grauweiß bis rotgrau zu variieren pflegt. Nekrosen fehlen oder sind durch von der Leukämie unabhängige Prozesse, wie komplizierende Tuberkulose bedingt. Häufig liegen kleinere oder größere Hämorrhagien in einzelnen Drüsen vor.

Die vergrößerte Milz hat ihre Form bewahrt. Perisplenitis kommt oft vor. Auf dem Schnitt ist die Milz gewöhnlich graurot oder dunkelrot. Die Follikel können häufig nicht erkannt werden, mitunter springen sie aber als graue vergrößerte Punkte aus der dunkleren Pulpa vor. Ausnahmsweise ist eine Induration des Milzgewebes schon makroskopisch erkennbar. Infarkte sind nicht selten.

Das Knochenmark der langen Röhrenknochen ist graurot oder tiefrot, himbeergeleefarben, fest oder weich; nur ganz selten findet man Fettmark (Fleischer und Penzoldt, Mac Weeney) oder graue Knötchen (Sternberg, Fleischer und Penzoldt). In den kurzen Knochen ist die Färbung zumeist heller. Die Corticalis kann rarifiziert sein, und es sind subperiostale Infiltrate beobachtet worden (z. B. zweimal von Rosenfeld in ausgedehntester Weise; von Pinkus sogar eigentliche subperiostale Knoten an den Rippen). Die Leber ist groß, ihre Zeichnung ungemein deutlich, da in der Peripherie des Acinus gelegene graue Knötchen und Züge jeden Acinus gleichsam besonders herausheben. Ähnliche streifenförmige Infiltrate zeigt oft auch die Niere. Öfters enthält das Nierenbecken diffuse Einlagerungen, die stark hämorrhagisch sein können. An den Schleimhäuten fällt an der Zunge die Vergrößerung der Balgfollikel auf; die Tonsillen sind zumeist sehr groß, in Larynx und Trachea werden seltener kleine Knötchen oder Infiltrate gefunden. Die Darmveränderungen bestehen auch nur in mäßigen Schwellungen der Plaques und Follikel. Lymphomatöse Einlagerungen in Haut, Nerven, Meningen gehören zu den Seltenheiten.

Histologisch ist die Struktur der Lymphdrüsen völlig verwischt; alles hat sich aufgelöst in einen einzigen Haufen von Lymphocyten. Von Follikeln und Marksträngen ist zumeist gar nichts mehr wahrnehmbar, oder man findet endlich an der Grenze der Randsinus noch einige Reihen von Lymphocyten, die durch dichtere Lagerung die Grenzen eines ehemaligen Follikels verraten. Keimcentren sind nie vorhanden. Die Lymphocyten füllen auch alle, oft beträchtlich erweiterte Sinus aus. Die Blutgefäße sind zumeist erweitert und stark hyperämisch. Ihre Umgebung im Centrum der Drüse ist oft sklerosiert. Nicht selten lassen sich myeloische Zellen, besonders Myelocyten in der Adventitia und in den centralen Sinus nachweisen, mitunter als kleine Formationen. Die Lymphocyten selbst sind in ihrer Größe nicht völlig gleich. Weitaus vorherrschend trifft man

freilich die kleinen; aber überall sind auch größere, vereinzelt ganz große Elemente da. Plasmazellen bilden keinen seltenen Bestandteil und sind teils unregelmäßig oder in Gruppen eingestreut oder besonders zahlreich in den bindegewebigen Partien zu finden; auch Mastzellen sind gewöhnlich keine Seltenheit.

Prüft man eine große Zahl von Lymphdrüsen, so wird man nahezu immer ohne Schwierigkeit Kapselinfiltrate und extrakapsuläre Lymphocytenhaufen finden, die ganz bedeutend ins lockere Fettgewebe und periadenoide Bindegewebe eindringen. Derartige Bildungen muß ich geradezu als häufig erklären. Zuweilen sind, selbst in den eminent chronischen Fällen, die Drüsen hie und da so diffus unter sich verwachsen und ihre Umgebung derartig infiltriert, daß man eigentlich von Lymphosarkom reden müßte. Beim gleichen Fall sind dann andere Lymphdrüsenkapseln völlig intakt.

Die Milz ist histologisch zumeist ebenfalls ein großer strukturloser Lymphocytenhaufen, der im Schnittpräparat oft lediglich an den Trabekeln erkannt werden kann. Selbst wenn makroskopisch die Follikel noch erkannt wurden, so gelingt eine auch nur einigermaßen mögliche Abgrenzung mikroskopisch oft nicht. In anderen Fällen können vergrößerte Follikel leichter nachgewiesen werden, aber auch das zwischenliegende Gewebe ist dann immer noch sehr reich an Lymphocyten. Mehr vereinzelt trifft man, wenn auch nicht immer, Myelocyten in der Pulpa. Die Gefäßwände sind vielfach sklerosiert; recht oft ist das Bindegewebe vermehrt und induriert, ebenso die Milzkapsel.

In bezug auf die Zellen gilt all das über die Lymphdrüsen Gesagte.

Das Knochenmark ist arm an Gefäßen und Capillaren. Dichtgedrängte Massen kleiner Lymphocyten nehmen den ersten Platz ein. Myeloisches Gewebe ist aber zumeist nachweisbar, als kleine Zellhaufen; nicht selten aber sind Myelocyten noch sehr häufig, selbst bei viele Jahre lang dauernden Erkrankungen, und bilden größere Komplexe für sich, die alsdann auch Riesenzellen und kernhaltige Rote enthalten.

Subperiostale Lymphocytenlager kommen gleichfalls vor, und die Knochenkanälchen sind erweitert. Charcot-Krystalle fehlen bei ausgedehnt lymphatischer Umwandlung des Markes.

Tonsille und Thymus haben gleichfalls ihre normale Struktur eingebüßt. Auch hier handelt es sich um Lymphocytenhaufen, deren Begrenzung manchmal scharf ist, manchmal auch nicht.

Sehr charakteristisch ist der Befund der Leber. Jedes Interstitium besitzt ein kleines oder großes rundliches Knötchen, einen Lymphocytenhaufen, der Gallengänge und Gefäße von allen Seiten umscheidet. Mitunter sind diese Lymphome absolut scharf vom Acinus abgetrennt, mitunter verlieren sie sich unscharf mit Ausläufern zwischen die Leberzellenbalken hinein. Häufig sind die Lymphome untereinander durch Lymphocytenzüge in Ver-

bindung; selten sind kleine Lymphocytenhaufen um die Vena centralis. Die Capillaren sind nicht erheblich erweitert, zeigen aber, wie alle Gefäßschnitte, zahlreiche Lymphocyten. Myeloische Zellen fehlen oder sind sehr spärlich. MEYER und HEINEKE fanden einmal auffallend viel Eosinophile in den Lymphomen.

In den Nieren durchziehen streifige Herde die Rinde. Im Nierenbecken kommen große diffuse zum Teil hämorrhagische Infiltrate vor. Auch hier können typische Myelocyten die Gefäßadventitia begleiten.

Im Darm sind die Follikel gleichfalls in strukturlose Haufen umgewandelt, und die Grenzen der lymphatischen Bildung werden unscharfe. In den Schleimhäuten findet sich sehr verbreitet eine Infiltration der Submucosa, die sehr bedeutend werden kann. Auch in der Haut traf PINKUS ungemein verbreitet von der Subcutis ausgehende, zuerst circumvaskuläre Lymphocytenhaufen, die allmählich immer größer werden können, alle vorhandenen Gebilde einscheiden, aber nicht zerstören, und zuerst in Streifen, später in diffuser Ausbreitung Fettgewebe und Muskulatur (!) infiltrieren.

Schließlich dürfte kein Organ und kein Gewebe stets verschont bleiben, wenn auch die Beteiligung in den einzelnen Fällen sehr variiert. So kennen wir Infiltrate des Hodens, Nebenhodens, des Ovariums, des Pankreas, des Netzes, der Chlorioidea, Conjunctiva, der Nerven, der Meningen, aller Schweißdrüsen, Speicheldrüsen, Tränendrüsen; recht häufig sind lymphatische Formationen im Epikard, und je weiter die Untersuchung selbst anscheinend völlig intakter Organe durchgeführt wird, desto mehr ist man erstaunt von dem riesigen Umfang dieser lymphatischen Neubildungen.

Literatur. (Fälle chronischer Lymphämie.)

ASKANAZY, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 68. 1900. — ASSMANN, Zieglers Beitr. Bd. 41. 1907. Osteosklerose. — BALDWIN and WILDER, Americ. Journal 1899. — BIESIADECKI, Wien. med. Jahrb. 1886. S. 233. — BIZZOZERO, Virch. Arch. Bd. 99. — BLUMER and GORDINIER, Med. News 1903. — CADE, Rf. Fol. haem. 1906. S. 469. — ERBEN, Zeitschr. f. kl. M. 1900. Bd. 40. — FINDLAY, Lancet 1904. 21. V. — FLEISCHER u. PENZOLDT, Deutsch. A. f. kl. M. 1880. Bd. 26. — D. GERHARDT, Diskuss. zu Fränkel; Kongreß f. inn. M. 1897. S. 382. — GOLLASCH, Arch. f. Derm. 1892. S. 850. — GRAWITZ, Klin. Pathologie d. Blutes. III. Aufl. — GUMPRECHT, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 57. — HALLOPCAN et LAFITTE, Ann. de Derm. et de Syph. 1898. S. 236, 340. — HAYEM et LION, Société méd. des hôp. 1900. 9. III. — HERZ, Wien. kl. W. 1905. S. 191. Nr. 8. — JOACHIM u. KURPJUWEIT, Deutsch. m. W. 1904. Nr. 49. S. 1796. — KAPOSI, Wien. med. Jahrbuch. 1885. — KIENBÖCK, Gesellschaft. Wien 1907. 23. V. — KLEIN, Centralbl. f. inn. M. 1903. Nr. 34 u. 35. — KREIBISCH, Arch. f. Derm. Bd. 47. S. 185. 1899. — LABBÉ, Soc. des hôp. 1905 janvier. — MAGNUS-LEVY, Virch. Arch. Bd. 152. — MENZEL, Zeitschr. f. kl. M. 1903. Bd. 51. — E. MEYER u. HEINEKE, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 88. 1907. — MOSLER, Virch. Arch. Bd. 42.

1868. — Mosse, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 50. 1903. — Müller, H. F., Deutsch. Arch. Bd. 50. — Naunyn, Unterelsäß. Ärzte-Verein 1897. 24. 7. — Nékam, Monatsschrift f. prakt. Dermat. 1897. II. S. 625. — Nicolau, Annal. d. Derm. et Syph. 1905. — Pappenheim, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 39. 1900. Fall II. — Pinkus, Nothn. Sammlung. Bd. VIII. 1901; Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 50. — Philippert, Bull. de l'acad. de méd. d. Belgique. 1884. Nr. 4. — Quincke, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 27. — Recklinghausen, Virch. Arch. Bd. 30. — Reckzeh, Charité-Ann. 1905. Bd. 29; Zeitschr. f. kl. M. 1903. Bd. 50. — Rieder, Beiträge usw. Leipzig 1892. — Rosenfeld, Zeitschr. f. kl. M. 1901. Bd. 42. — Schneiter, I.-D. Zürich 1907. — Schnitter, I.-D. Freiburg 1906. — Schwabach, Zeitschr. f. Ohrenheilk. Bd. 31. — Sternberg, Zeitschrift f. Heilk. 1904. Bd. 25; Primärerkrankungen usw. Wiesbaden 1905. — Studer, Korr. f. Schweizer Ärzte. 1906. Nr. 4. — Stuve, Festschr. städt. Krankenh. Frankfurt 1896. S. 23. — Türk, Gesellsch. Wien; Rf. Wien. kl. W. 1903. S. 1371; ferner Wien. kl. W. 1903. S. 1073. — Wagner, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 38. Ob Leuk.? — Mc. Weeney, Dublin Journ. 1905; Rf. Fol. haem. 1905. S. 721. — Wertheim, Zeitschr. f. Heilk. 1891. Bd. 12. S. 281. — Wolff, Berl. kl. W. 1905. Nr. 2. S. 35. Aplastische Leuk.? — Zinkeisen, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 75. 1903.

Die akute lymphatische Leukämie.

Die akute lymphatische Leukämie ist eine klinische Variante der eben besprochenen chronischen und entwickelt sich gewöhnlich ungemein rasch, begleitet zumeist von hohem Fieber, starker hämorrhagischer Diathese, gangränösen Prozessen der Schleimhäute des Intestinaltraktus, besonders der Tonsillen. Sie verläuft unter starker Prostration der Kranken in wenigen Tagen, Wochen oder Monaten unaufhaltbar unter Steigerung der Leukocytenzahl letal. Histologisch zeigt sie nur graduelle Differenzen gegenüber der chronischen Form und ist gewöhnlich, durchaus aber nicht immer, von einer Vermehrung der großen Lymphocyten begleitet. Die Abgrenzung der akuten von der chronischen Form ist nicht leicht und auch nicht scharf. Man hält sich gewöhnlich an den akuten Beginn und die Schwere des klinischen Bildes, und nicht allzu sklavisch an die Dauer der Affektion. Doch darf man Leukämien, die über ½ Jahr gehen, nur noch ganz ausnahmsweise den akuten zuzählen.

Die Ätiologie ist unbekannt. Die meisten Beobachter gewinnen den Eindruck einer Infektionskrankheit. Es ist aber zu bedenken, daß das Leiden vielfach, ganz besonders präagonal, von Sepsis kompliziert wird. Nur ganz selten entwickelte sich das Leiden nach Infektionskrankheiten (Influenza, Scarlatina), so daß der Konnex wohl bloß ein zufälliger war. Wiederholt wurden Traumen mit akuter Leukämie in Beziehung gebracht.

Das Vorkommen akuter lymphatischer Leukämie ist durchaus nicht selten. Zweifellos stellt sie die häufigste aller Leukämien dar, wird aber noch vielfach verkannt. Kinder erkranken sehr oft, und es ist unverkennbar,

daß gerade jugendliche Personen das Hauptkontingent liefern. Selbst bei Neugeborenen ist die Affektion gefunden worden (Pollmann, Lommel, andere Fälle unsicher). Kinder im ersten Lebensjahr und unter 3 Jahren sind vielfach in der Literatur erwähnt; aber auch Erwachsene, ja selbst Greise, können noch der Krankheit zum Opfer fallen. Bei Kindern verläuft jede Lymphämie akut.

Klinisches Bild.

Die Patienten erkranken gewöhnlich mit Kopfweh, Mattigkeit, Gliederreißen und Fieber und kommen in ihren Kräften ganz bedeutend herunter. Häufige Initialsymptome sind ferner Schwindel, Erbrechen, Schlaflosigkeit oder sofort Nasenbluten und hämorrhagische Diathese. In anderen Fällen eröffnen Halsschmerzen, Husten, Seitenstechen oder Durchfälle das klinische Bild. Das Aussehen wird ein fahles, blasses. Es zeigen sich skorbutartige Schwellungen und Blutungen des Zahnfleisches. Im Rachen schwellen die Mandeln an und zeigen schwere nekrotische Veränderungen; die benachbarten Lymphdrüsen entwickeln sich zu größeren, gewöhnlich empfindlichen Paketen. Blutung aus Nase, Rachen, Zahnfleisch und allgemeine hämorrhagische Diathese wird immer ausgesprochener.

Nicht immer sind alle diese Symptome vorhanden. Einzelne Fälle beginnen aus anscheinendem Wohlbefinden ganz akut mit hämorrhagischer Diathese (Bild des Morbus maculosus Werlhofii); andere verlaufen längere Zeit unter dem Bilde des Skorbuts oder schwerer gangränöser Angina. Milder verlaufende Fälle zeigen zunächst Lymphdrüsenschwellungen, Kräfteverfall, aber weder hämorrhagische Diathese noch nekrotisierende Prozesse im Munde. Indessen gibt es doch nur wenige Beobachtungen, bei denen die hämorrhagische Diathese auf die Dauer gefehlt hat. Nicht allzu selten entwickelt sich das Leiden nach länger dauernder hochgradiger Anämie.

Das Aussehen der Kranken ist fast stets ein exquisit blasses, mitunter erschreckendes, selbst wenn nur mäßige Anämie vorliegt. Zweifellos handelt es sich dann um Angiospasmen der Hautcapillaren.

Das Sensorium ist vielfach vollkommen frei, mitunter aber leicht benommen, auch wenn der Fortschritt der Krankheit noch nicht so exquisit ist. In den Klagen der Kranken spielen Kopfschmerzen, manchmal unerträglicher Art, eine große Rolle. Manche Fälle zeigen lange Zeit vorzügliches Allgemeinbefinden.

Die Schleimhäute werden mit der Entwicklung des Leidens immer blasser. Bei der Untersuchung der Augen fehlen Blutungen im Augenhintergrund nur selten. Lähmungen von Gehirnnerven kommen öfters vor, besonders auch diejenige des Acusticus mit Abnahme des Gehörs oder

mit Menièreschem Symptomenkomplex. Seltener treten Paresen der unteren Extremitäten auf, unter Verschwinden der Patellarsehnenreflexe. Im Munde trifft man Schwellungen (Lymphome) des Zahnfleisches, der Wangenschleimhaut, des Rachens, welche durch ihren Zerfall zu nekrotischen Geschwüren führen. Manchmal handelt es sich auch um dicke weißliche Pseudomembranen. Ganz gewöhnlich fällt der furchtbare Geruch aus dem Munde schon auf Entfernung auf. Die Geschwüre können ungemein in die Tiefe sich ausdehnen, führen zu Zahnausfall, Noma und anderen schweren Zerstörungen und haben natürlich sehr große Tendenz zu Blutungen. Auch aus scheinbar unveränderten Mucosastellen können profuse oder geringe Blutungen erfolgen.

Eine Lymphdrüsenschwellung am Halse wird nur selten vermißt; doch kommen gerade bei akuter Lymphocytenleukämie Fälle vor, wo jede Vergrößerung der Lymphdrüsen fehlt. (Zumpe, Hirschfeld, Dennig, Hintze, Mac Crae, eig. B. usw.) Dies ist ganz besonders der Fall bei jenen Formen, die ein länger dauerndes anämisches Vorstadium haben, oder peracut zugrunde gehen.

Sonst trifft man Schwellungen der axillaren, inguinalen und anderer Lymphdrüsen, die im allgemeinen nicht gerade bedeutend vergrößert und zumeist indolent sind.

Nicht selten gehen unter dem Einfluß der so häufigen septischen Infektionen die Lymphdrüsenvergrößerungen bedeutend oder sogar vollkommen zurück.

Auf der Haut sind Petechien und flächenhafte Blutungen häufig, seltener kommen blasige Efflorescenzen und syphilisähnliche Exantheme, schwere Nekrosen oder auch lymphomatöse größere Einlagerungen vor.

Pleurale und perikardiale Ergüsse, zumeist hämorrhagischer Natur, wurden mehrfach beobachtet.

Am Herzen sind die Befunde abhängig von der Schwere der Anämie. Gewöhnlich ist die Pulsfrequenz eine hohe und nicht dem Fieber entsprechende. Die Temperatursteigerungen sind zumeist sehr irreguläre, hohe Fieber wechseln plötzlich mit geringfügigen. Gar nicht selten sind auch zeitweise normale Temperaturen trotz schwerem Verlauf, die dann wieder von hohem Fieber, bis 40 und 41°, abgelöst werden; selten findet sich hohe Continua.

Die Thymus ist besonders bei jugendlichen Personen mit Leichtigkeit als vergrößert nachweisbar (sternale und parasternale Dämpfung).

Die Knochen werden sehr oft als druckempfindlich angegeben; selten kommen unerträgliche Knochenschmerzen, ausnahmsweise im Beginn Gelenkschwellungen vor.

Die Milz ist fast immer vergrößert, zumeist auch palpabel, doch gewöhnlich nur mäßig groß. Bedeutende Milztumoren bilden die Ausnahmen.

Die Leber nimmt gewöhnlich an Umfang etwas zu.

Auf die Beteiligung des Darmes können profuse Durchfälle und Blutungen hinweisen. Der Urin enthält vielfach Zylinder und Eiweiß, mitunter reichlich; auch Leukocyten werden gefunden; gar nicht selten sind Blutungen aus dem Urogenitalsystem. Diazoreaktion habe ich bisher vermißt. Albumosen wurden von Türk gefunden. Von Stevens und Guttmann ist Priapismus beobachtet worden.

Der **Blutbefund** spielt natürlich auch hier die bedeutendste Rolle, indem durch die Feststellung einer Lymphämie die Diagnose gesichert wird.

Die Vermehrung der Leukocyten ist zwar im Anfang oft eine sehr unbedeutende, kann seltener auch vollkommen fehlen; ja es sind sogar zunächst subnormale Zahlen, bis zu 3000 beobachtet worden. Gewöhnlich schnellt dann dieser Wert rapid in die Höhe und kann nahezu 1 000 000 erreichen. Im allgemeinen sind die Leukocytenwerte aber für Leukämie nur mäßige, oft unter 100 000.

In anderen Beobachtungen kommt es im Laufe mehrerer Wochen zwar zu einer Vermehrung, doch bleibt dieselbe für Leukämie ungewöhnlich niedrig. So sah ich vom ursprünglichen Wert 9000 aus eine allmähliche Zunahme auf 20 000 und zuletzt bis 38 000. Wieder andere Fälle steigen rasch bis ca. 200 000 an, fallen aber unter dem Einfluß septischer Komplikationen, die ja so häufig sind, wieder ab, und zwar bis zu geringer, ja mitunter zu subnormalen Werten in der Agone.

Endlich gibt es Beobachtungen, in denen stets nur normale oder sogar stets nur subnormale Werte entdeckt werden konnten und doch handelte es sich um akute Leukämien, weil im Blute nahezu ausschließlich Lymphocyten und dabei gewöhnlich reichlich abnorme Formen vorhanden waren und die Histologie nachher doch unzweifelhaft leukämische Affektion nachwies.

Mitunter tritt erst in der Agone die leukämische Blutveränderung auf, wobei die Fälle dann zu den allerakutesten zu gehören pflegen.

So beobachtete ich einen Fall von scheinbarem Morbus maculosus Werlhofii bei einer Frau, 6 Wochen nach normalem Puerperium. Weder das vorzügliche Allgemeinbefinden, noch die minimalen Fieber, noch der klinische Befund ließ an eine ungünstige Prognose denken. Die Knochen waren sehr mäßig empfindlich. Nach langem Suchen fand sich eine eben palpable, leicht empfindliche Lymphdrüse in der linken Axilla. Milz nicht palpabel. Der Blutbefund stellte mäßige Anämie und 7500 Leukocyten fest. Dabei betrugen die Lymphocyten nur 30 % und nur etwa $^1/_6$ war leicht größer und zeigte hellere Kerne als gewöhnlich. Eosinophile Zellen fehlten. Daraus würde wohl niemand eine Leukämie zu diagnostizieren wagen. Bereits am folgenden Tag trat der Tod ein, ohne weitere Komplikation. Die histologische Untersuchung ergab in den kaum auffindbaren Lymphdrüsen, in Milz und Knochenmark schwere leukämische Veränderungen; das Leichenblut enthielt jetzt viel mehr Leukocyten, vielleicht ca. 50 000, darunter zahlreiche Myelocyten, und die absolute, nicht aber die relative Zahl der Lymphocyten hatte bedeutend zugenommen.

Es unterliegt daher gar keinem Zweifel, daß manche Fälle, die prinzipiell durchaus lymphatischen Leukämien wegen der Art der lymphatischen Wucherung entsprechen, längere Zeit oder dauernd aleukämisch (in bezug auf den Blutbefund) verlaufen, mithin grob klinisch bei vorhandener Lymphdrüsen- und Milzschwellung als Pseudoleukämien oder Anaemia splenica taxiert werden. Aber es gibt sogar akute Lymphomatosen, histologisch vollkommen Leukämien entsprechend, die klinisch nicht einmal Milz und Lymphdrüsenvergrößerung aufweisen und lediglich als Anämien oder als hämorrhagische Diathesen verlaufen.

Zur Erkennung derartiger Fälle und auch jener akuter Lymphämien mit geringer Vermehrung der Gesamtzahl ist gewöhnlich, leider nicht einmal immer, der qualitative Blutbefund zu verwerten.

Zumeist handelt es sich um ein bedeutendes Vorherrschen der Lymphocyten und oft um abnorme, pathologische Formen derselben. Mitunter sind bei subnormalen oder hochnormalen absoluten Werten (ca. 10 000) über 90% der Zellen Lymphocyten. Vielfach oder sogar dominierend erscheinen jene große, S. 115 eingehend geschilderte, blaßkernige Formen, die auch als grobgelappte sog. Riederformen sich zeigen können. Unzweifelhaft handelt es sich dann um eine hochgradige Atypie der Zellbildung, nicht mehr bloß um Vorstufen; bei den Riederformen sind Vorstufen ganz ausgeschlossen.

Diese Riederformen können sogar weitaus dominieren (Fall Hirschlaff), auch dann, wenn ansehnliche Gesamtzahlen bis zu 100 000 vorliegen. Recht häufig herrschen große Lymphocyten und Riesenlymphocyten im Blute, und bilden normal große Elemente die Minderzahl. Das dürfte den gewöhnlichen Befund für die akute Lymphämie darstellen. Weniger oft sind so gut wie alle Zellen große Elemente (Makrolymphocyten und Riederformen).

Nicht selten sind kleine und große Formen ungefähr gleich zahlreich, aber mit der Verschlimmerung gewinnen die großen oder die Riederformen die unbedingte Vorherrschaft. Seltener findet das Umgekehrte statt, daß die zuerst dominierenden großen Formen, höchst wahrscheinlich wegen Sepsis, fast ganz verschwinden und nur die kleinen in großer Zahl vorhanden bleiben (Holst, eig. B.).

Zahlreiche akute Lymphämien verlaufen dauernd kleinzellig, das heißt, große Lymphocyten, Riesen- und Riederformen, machen nur wenige Prozente aus. Dabei braucht es sich keineswegs um weniger akute Fälle zu handeln.

Mithin ist also der Wechsel im Verhalten der Lymphocyten ein großer, und es fällt dem Kenner dieses Blutbildes von vornherein sehr schwer, in diesen Befunden etwas anderes als biologische Varianten desselben Prozesses zu sehen. Das Abnorme der Lymphocyten verrät sich auch darin, daß Azur-

granula (normal etwa in 1/3 der Lymphocyten) vollkommen fehlen. Ganz selten (Litten, Türk) sind Lymphocyten mit Fetttropfen gefunden worden.

Gegenüber den Leukocyten spielen die anderen Blutzellen eine geringe Rolle. Neutrophile und Eosinophile sind prozentlich, und oft auch absolut, sehr zurückgedrängt. Wichtiger ist das Vorkommen von neutrophilen und seltener von eosinophilen Myelocyten. Bei der Entwicklung einer Lymphämie tauchen diese Zellen gewöhnlich vereinzelt oder in einigen Prozenten auf, selten bis zu 10%, als Zeichen der stattfindenden schweren Knochenmarksalteration. Es ist aber typisch, daß die Myelocyten allmählich relativ und absolut zurückgedrängt werden und ganz verschwinden.

Bei den roten Blutkörperchen ist die rasche Abnahme ihrer Zahl und des Hämoglobinwertes die Regel, so daß sehr schwere Anämien entstehen. Einzelne Fälle verlaufen aber auch ohne Anämie, ja sogar mit Werten über 6 000 000. Poikilocytose, Anisocytose, Polychromasie, basophile Granulation können je nach der Schwere des Falles gefunden werden. Normoblasten und oft auch Megaloblasten sind bei längerem Suchen meistens zu entdecken, selten sind sie reichlich vorhanden. Bei den schweren Anämien gleicht das Bild der Erythrocyten oft den Verhältnissen der perniziösen Anämie und ist der Färbeindex hoch. Auch wenn unter septischem Einfluß die Leukocytenzahl enorm zurückgeht, kann das Blut bei dem Vorhandensein einer schweren Anämie mit Normo- und Megaloblasten sehr stark an perniziöse Anämie erinnern.

Verlauf des Leidens.

Der Verlauf der akuten Lymphämie ist gewöhnlich ein progressiver, mitunter fondroyanter. Remissionen gehören zu den größten Ausnahmen und sind von kurzer Dauer. Die Patienten verfallen mehr und mehr. Sie weisen außerordentliche N.-Verluste entsprechend der zunehmenden Abmagerung auf. Die Werte der ausgeschiedenen Alloxurkörper, besonders der Harnsäure, sind fast stets beträchtlich gesteigert, so sind von Magnus-Levy bis 8 g U. im Tage konstatiert worden. Dabei gehen die Alloxurkörpermengen der Leukocytenzahl nicht streng parallel, was auch von vornherein nicht zu erwarten ist, da Neubildung und Zerfall einander nicht jederzeit entsprechen. Auch die Phosphorsäure ist zumeist bedeutend erhöht, als Zeichen des Unterganges der Nucleinsubstanzen.

Gegen das Ende nimmt gewöhnlich die hämorrhagische Diathese unaufhaltbar zu; septische Komplikationen bringen die leukämischen Symptome mehr oder weniger, selten vollständig zum Schwinden, ohne daß dadurch die Prognose sich besser gestaltete. Mitunter setzen Hirnblutungen mit den Erscheinungen der Konvulsionen dem Leben ein Ende, nicht selten Pneumonien.

Therapie.

Dieselbe erweist sich fast stets als vollkommen machtlos. Wegen des gewöhnlich desolaten Zustandes sind Röntgenbestrahlungen bisher nur selten vorgenommen worden und werden von einzelnen Autoren auch als unwirksam hingestellt.

Die Arsentherapie ist hier ohne Erfolg, und die zunehmende septische Infektion kann nicht aufgehalten werden. Es wird sich daher die Behandlung auf eine symptomatische beschränken.

Differentialdiagnose.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß das Leiden immer noch oft nicht erkannt wird. In Betracht fällt besonders der Morbus maculosus Werlhofii wegen der starken hämorrhagischen Diathese, speziell dann, wenn Lymphdrüsen- und Milzvergrößerung fehlen. Hierher gehören auch manche Fälle von Purpura fulminans. Andere akute Lymphämien wurden selbst noch in neuester Zeit als sporadischer Skorbut publiziert. Öfters wird wegen des starken klinischen Hervortretens der septischen Angina lediglich Sepsis oder ulceröse Angina diagnostiziert. Selten ist eine Verwechslung mit Typhus vorgekommen, oder mit Polyarthritis, ulzeröser Endocarditis, Lues.

Anderseits wird bei Kindern die mäßige Lymphdrüsen- und Milzvergrößerung oft nur als Skrofulose gedeutet und das Fieber und der Verfall auf irgend eine Komplikation bezogen, z. B. auf eine bestehende Pleuritis (eigene Beob.).

Bei größeren lymphatischen Schwellungen liegt der Gedanke an Pseudoleukämie (im weiteren Sinne) dann sehr nahe, wenn normale oder subnormale Leukocytenzahlen vorhanden sind. Gegenüber l y m p h a t i s c h e r Pseudoleukämie (aleukämische Lymphocytomatose) gibt es weder klinisch noch histologisch eine Grenze, da beide Affektionen in ihrem Wesen dasselbe sind.

Besonders schwierig und ohne fortgesetzte Blutuntersuchung unmöglich zu erkennen sind jene Fälle, die länger ohne Leukocytenvermehrung verlaufen, und zum Teil nur als schwere Anämien imponieren. In vereinzelten Erkrankungen ist die Diagnose im Leben überhaupt unmöglich, vgl. den S. 316 geschilderten Krankheitsfall.

Neben der Kenntnis der klinischen Symptome akuter Leukämie ist natürlich die genaue Erhebung des B l u t b e f u n d e s gewöhnlich sofort ausschlaggebend. Konstatiert man eine erhebliche Lymphämie, so ist die Diagnose Leukämie gesichert.

Große Schwierigkeiten entstehen aber bei sublymphämischen Befunden. Darf man z. B. bei 10 000 Leukocyten und 70% Lymphocyten

bereits mit Sicherheit eine prognostisch so infauste Diagnose stellen? Hier kommt es sehr auf die feinere Histologie dieser Lymphocyten selbst an. Ist ein ansehnlicher Teil entschieden großzellig oder zu Riederformen umgewandelt, so spricht dies im Verein mit dem klinischen Bilde sehr gewichtig für Lymphämie. Fehlen solche pathologische Zellen oder sind sie nur in wenigen Prozenten anwesend, so kann aus dem Blutbefund die Diagnose nicht mit Sicherheit gestellt werden.

Ich erinnere hier daran, daß auch bei Typhus abdom. hohe absolute Lymphocytosen vorkommen und atypische große Zellen nicht ganz fehlen. Bei anderen Affektionen ist ein ähnlicher Befund durchaus nicht undenkbar. Ferner ist eine relative Lymphocytose bei Kindern physiologisch. Endlich kommt hochgradige Lymphämie bei fötaler Lues vor. Sehr bemerkenswert ist die Beobachtung von Türk (Wien. med. W. 1907. S. 399), in der bei hartnäckiger Angina lacunaris fast alle Granulocyten fehlten, so daß er eine akute Lymphomatose und letale Prognose angenommen hatte, der Kranke aber doch vollkommen gesund wurde. Der Blutbefund hatte 16 000 Leukocyten, dabei fast nur atypische und vergrößerte Lymphocyten und Lymphoidzellen, mithin ein Bild ergeben, das man mit Türk als geradezu typisch für akute sublymphämische Lymphomatose erklären muß.

Bekanntlich zeigen auch typische perniziöse Anämien hohe Lymphocytenprozentsätze, so daß auch hier manchmal die Diagnose Lymphämie in Frage kommen kann (siehe pern. An.).

Unzweifelhaft müssen derartige sublymphämische Befunde in Zukunft aufs sorgfältigste studiert und gesammelt werden, damit diese Probleme einer Lösung zugeführt werden können. Dabei werden nur Beobachtungen in Betracht fallen, die nach allen Richtungen hin, besonders aber auch histologisch bis ins feinste studiert worden sind, wie denn in kritischen Fällen nur der eingehende histologische Befund als Beweis der Leukämie gelten kann.

Noch will ich auf theoretisch ungemein wichtige Fälle hier aufmerksam machen, denen eine andere Deutung gegeben werden muß. Das Vorhandensein zahlreicher Myeloblasten (ungranulierter Knochenmarkszellen) kann bei nicht genügend eingehender Zellanalyse zur Diagnose Lymphämie führen, während es sich um Myeloblasthämie, z. B. bei Knochenmarkscarcinom, oder um akute Myeloblastenleukämie handelt. Darüber siehe S. 358.

Pathologische Anatomie und Histologie.

Der Sektionsbefund weicht nur graduell von demjenigen der chronischen Lymphämie ab. Zumeist sind die Schwellungen der Milz und Lymphdrüsen weniger bedeutend, ja sie können nahezu oder ganz vermißt werden.

Dafür sind lymphatische Bildungen an anderen Orten mitunter so ausgedehnt, daß vielfach direkt die Diagnose Lymphosarkom gestellt worden ist. So sind wiederholt große Thymus- und Mediastinaltumoren (Palma, Fränkel, Brandenburg, Sternberg IV, Kühnau und Weiss, Kelsch, Guttmann, Reckzeh, Heubner, Gaucher, P. Grawitz, Ogawa, Lehndorff I, Coenen) gefunden worden, die sogar die Nachbarschaft infiltrierten. Drozda berichtet über Lymphosarkom des Magens und des Duodenums, ähnlich Türk und schon Friedreich, Hirschfeld, Reckzeh, Rollestone; mehrfach traf man ausgedehnte und die Muskulatur infiltrierende generalisierte parosteale Wucherungen [Israel, Strauss (Dauer 3/4 Jahr), Lauber (1/2 Jahr), Glinski], die abgesehen vom Mangel einer grünen Färbung, ungemein an das Verhalten der Chlorome erinnern.

Auch Infiltrate des weichen Gaumens (Askanazy, Zumpe), des Wurmfortsatzes (Lehndorff II), große tumorartige Knoten des Perikards (Seelig, Hansemann, Türk, Pfannkuch), oder der Pleura (Osswald, Strauss, Benda, Friedreich, Pfannkuch, Türk) kommen zur Beobachtung. In anderen Beobachtungen lag lymphosarkomartiges Verhalten der retroperitonealen Lymphdrüsen (Türk) vor.

Mehrfach waren die Schwellungen der Plaques und Follikel des Darmes so gewaltig, wie bei Typhus abdominalis; auch machten diphtheroide Beläge und Nekrosen das Bild täuschend ähnlich (Friedreich, Askanazy, Fränkel, Ponfick, Gallasch, Böttcher, Dennig, Türk, Hansemann, Lauenstein, Hirschfeld I, Veszpremi).

Daneben finden sich vielfach kleinere Knötchen und Infiltrate in Dura, Periost, Pleura, Perikard, Epikard, Peritoneum, Nerven, Haut, Harnblase, Prostata, Hoden, in den Speicheldrüsen, in den Sinnesorganen und recht oft in den Schleimhäuten (Holst, Weber und Fürth, Hochsinger und Schiff, Osswald, Lauenstein).

Auch in den fast regelmäßig von leukämischen Infiltraten befallenen Organen der Leber und Nieren kommt es außer zu diffusen Einlagerungen zu tumorähnlichen Knoten, die vollkommen den Metastasen maligner Tumoren gleichen. Die vergrößerten Lymphdrüsen erscheinen markig, oft stark hyerämisch oder von Blutungen durchsetzt. Die Milz ist groß und nur ganz ausnahmsweise gering oder nicht vergrößert. In sehr akuten Fällen springen die Follikel als größere graue Knoten vor und heben sich scharf aus der tiefroten Pulpa ab. Vielfach ist aber die Abgrenzung auch unscharf, zackig, so daß man sofort an mächtige Hyperplasie denken muß (eig. Beobachtung). Nicht selten, und wie es scheint mehr bei chronischen Fällen, können die Follikel nicht mehr deutlich oder gar nicht mehr erkannt werden, weil bereits die Pulpa enorm stark von denselben Zellen erfüllt ist, und das ganze Gewebe die normale Struktur verloren hat.

Das Knochenmark ist zumeist tiefrot, kann aber bei akutem Verlauf in den langen Röhrenknochen noch Fettmark nahezu oder vollkommen in ganzer Ausdehnung enthalten (Kelsch, Hirschlaff, Januschkiewicz, Veszpremi, Mosler, Hansemann, eig. B.). Mehrfach ist in akuteren Fällen eine beginnende knötchenförmige grauliche lymphatische Einlagerung beobachtet worden (Benda, Holst, Banti, Veszpremi, Hirschfeld III, eig. B.). Myelocyten sind oft sehr reichlich vorhanden, in anderen Fällen nur spärlich.

Es muß aber ganz ausdrücklich darauf hingewiesen werden, daß in sehr vielen Fällen tumorartige lymphatische Bildungen im ganzen Körper durchaus fehlen, und das makroskopische Bild nur diffuse Hyperplasien aufweist. Dies gilt ebensogut von der großzelligen wie von der kleinzelligen akuten Lymphämie. Sehr gewöhnlich findet man bei der Sektion auch lymphatische Einlagerungen, Schwellungen und Nekrosen an Zahnfleisch, Gaumen, Zunge und Tonsillen.

Im übrigen bietet der Sektionsbefund keine größeren Überraschungen. Am konstantesten sind Blutungen in vielen Organen, besonders auf den Serosen, in den Hirnhäuten und im Gehirn selbst. Mitunter liegen hämorrhagische Ergüsse vor, z. B. der Pleuren. An den Nerven und im Gehirn können außer lymphatischen Einlagerungen und Blutungen Degenerationen als Folgezustände beobachtet werden. Kast fand Degenerationen der Bulbärnervenkerne, die klinisch Lähmungen verursacht hatten. Als septische Folgezustände dürften außer der anscheinend recht häufigen Endokarditis die fettigen Degenerationen aufgefaßt werden.

Bei der histologischen Untersuchung sind die Befunde von denjenigen der chronischen Lymphämie nicht oder nur graduell abweichend. Weitaus häufiger, entsprechend den Blutbildern, kommt hier großzellige Wucherung zur Beobachtung, mitunter fast ausschließlich, mitunter in starkem Gemisch mit kleinen Lymphocyten; doch kann nicht genug betont werden, daß zahlreiche sehr akute und völlig typische Lymphämien histologisch (und hämatologisch) kleinzellig verlaufen.

Die lymphatischen Organe haben auch bei akuter Lymphämie gewöhnlich ihre Struktur verloren. Immerhin gelingt es hier doch weit häufiger, wenigstens in einzelnen Lymphdrüsen Follikel, seltener Markstränge zu erkennen. Keimcentren freilich sind nur äußerst selten und geringfügig noch da, und nahezu immer wird selbst ein erkennbarer Follikel durch die regellose Vermengung kleiner und großer Lymphocyten ganz atypisch. Ganz besonders gilt dies von den Marksträngen, die nur ausnahmsweise deutlich erkennbar sind und in vollster Wucherung und Atypie sich befinden. In den erweiterten Sinus trifft man öfters einige myeloische Zellen, ebenso in den Gefäßscheiden. Viele andere Lymphdrüsen sind wiederum vollkommen strukturlose Wucherungen. Es liegt nahe, bei mitunter leidlich

normaler Struktur an Hemmung des leukämischen Prozesses infolge von Sepsis zu denken.

In bezug auf das Verhalten der Kapsel und des extrakapsulären Gewebes ist zu bemerken, daß von Infiltration auch mikroskopisch, selbst bei großzelliger Wucherung, oft nirgends die Rede ist. In anderen Fällen sind einzelne Drüsen zwar rein hyperplastisch, andere aber zeigen deutlich periglanduläre Infiltrate und Kapseldurchbrüche. Wieder andere Beobachtungen ergeben in fast allen oder allen untersuchten Drüsen tumorähnliches Fortschreiten der Wucherung auf die Umgebung. Das findet sich sowohl bei kleinzelliger wie bei großzelliger Lymphämie, bei letzterer zwar wohl häufiger und ausgedehnter, so daß die Wucherung völlig wie bei malignen Tumoren bis in die Muskulatur hineingehen können (Neumann, Zeitschr. d. Heilk., Bd. 13, 1872).

Sehr zu beachten ist die Tatsache, daß selbst in Fällen, in denen Lymphdrüsen kaum auffindbar, jedenfalls winzig klein sind, die Struktur ebenso vollständig aufgehoben sein kann wie bei großen Drüsen, daß auch dann Kapseldurchbrüche und periglanduläre Infiltrate vorkommen, selbst bei kleinzelliger akuter Lymphämie (eig. B.).

Die Milz ist in den meisten Fällen gleichmäßig lymphatisches Gewebe, in dem Malpighische Follikel nicht oder nur andeutungsweise erkannt werden. In den akuteren Fällen freilich ist eine sehr starke Hyperplasie der Follikel sehr deutlich; aber die Follikel senden nach allen Richtungen geschlossene Haufen von Lymphocyten aus, so daß die Pulpa immer mehr von den gleichen Zellen erfüllt wird.

Im Knochenmark können diffuse oder herdförmige lymphatische Einlagerungen beobachtet werden, die Reste des myeloischen Gewebes einschließen. Vielfach ist die Zahl der roten Blutkörperchen und der kernhaltigen Roten eine sehr geringe. Untersucht man das Fettmark der langen Röhrenknochen, so trifft man perivaskuläre Lymphocytenhaufen und kleine Lymphocytenzüge zwischen den Fettzellen, welche die allmähliche Umwandlung des Fettmarkes in lymphatisches Knochenmark einleiten.

Thymus und Tonsille, sowie die lymphatischen Apparate des Darmes werden mit der Dauer der Affektion mehr und mehr in diffuse Lymphocytenhaufen umgewandelt. Häufig, jedoch nicht immer, wird die Begrenzung eine vollkommen unscharfe, und dringen Lymphocytenhaufen zwischen die Muskelbündel der Umgebung ein, ohne daß es zur Vernichtung der Muskulatur kommt. In der Leber entwickeln sich periacinöse Infiltrate, teils mit scharfer, teils mit unscharfer Begrenzung gegenüber dem Acinus. In akuten Fällen aber können diese Leberlymphome ganz fehlen oder kaum angedeutet sein. Infiltrate der Niere in der Rinde und im Nierenbecken sind häufig. Etwas seltener sind solche in der Haut. Sodann sind lymphatische Einlagerungen konstatiert: in den Schleimhäuten der

Wange, des Zahnfleisches, des Pharynx, des Larynx, der Trachea, des Magens, in Pleura, Perikard, Epikard, Dura, Arachnoides, Peritoneum, Mesenterium, Periost. Tumoren des Orbitaldaches sind nur von LAUBER gefunden; sodann kleinere oder größere Lymphome in Pankreas, Hoden, Prostata, Mamma, Lunge, Nerven.

Endlich finden sich noch außerdem perivaskuläre Infiltrate an allen möglichen Orten, z. B. im Myokard, im Gehirn, wo die kleinen Blutungen fast immer auf Lymphocyteneinlagerungen in die Gefäßwände zurückgeführt werden können.

Untersucht man nekrotische Stellen, so ergibt sich auch hier, daß es sich um zerfallene und oft von Blutungen durchsetzte Lymphome handelt.

Die histologischen Befunde zeigen sonst wenig Besonderes. Als wichtig möchte ich notieren das häufige Vorkommen von Bakterien der verschiedensten Art, ja von eigentlichen Bakterienthromben in zahlreichen Organen.

Nicht selten sind geringe myeloische Zellansammlungen in der Adventitia vieler Organe, z. B. in den Lymphdrüsen, wobei es sich wohl sicher um vikariierende myeloische Bildungen handelt.

HISTIOGENESE UND WESEN DER LYMPHATISCHEN LEUKÄMIE.

Aus den vorstehenden, speziell besonders eingehend geschilderten histologischen Befunden ergibt sich mit aller Gewißheit die Tatsache, daß beide lymphatische Leukämien aus einer krankhaften Wucherung der lymphatischen Organe entstehen. Lymphdrüsen, Milz, Knochenmark sind in jedem Falle ergriffen und ihre Struktur aufs schwerste verändert. Einzig bei gewissen perakuten Erkrankungen läßt sich die Struktur der Lymphdrüsen mitunter noch leidlich erkennen; erhebliche Veränderungen sind aber auch schon da. Indessen erkranken nicht allein diese großen lymphatischen Organe, auch Thymus, Tonsillen, Darmfollikel, ferner alle die kleinen im ganzen Körper zerstreuten Lymphome kommen gleichfalls in Hyperplasie und unzweifelhaft auch in abnorme gesteigerte Funktion. Selbst damit sind die Lymphombildungen noch nicht erschöpft; sondern wir treffen auch weit ausgedehnte perivaskuläre Lymphocytenlager, die ihren Ursprung aus der Adventitia nehmen.

Mithin handelt es sich bei lymphatischer Leukämie um eine außerordentlich generalisierte Affektion, um eine Systemerkrankung des gesamten lymphatischen Gewebes, wo immer es präformiert vorhanden ist, und wo nur es sich entwickeln kann (adventitiell).

Die Affektion setzt auch, wie die feinere Histologie ergibt, von vornherein generalisiert ein. Freilich sind weder im Anfang, noch im

späteren Verlauf die Lokalveränderungen gleichstark, und die adventitiellen Bildungen treten sicher erst später auf, wie besonders das Studium der Leber ergibt. Prinzipiell ist das aber ganz gleichgültig; es genügt, daß selbst bei den foudroyantesten Erkrankungen, sogar den alymphämischen, bereits alle Organe bedeutend affiziert sind, und das ist der Fall. Isoliertes Befallensein des Knochenmarkes oder der Lymphdrüsen gibt es nicht, wenigstens liegen keine genügend genauen Beobachtungen dafür vor. Ob nun bei der einen Beobachtung die Lymphdrüsen klein und bei der anderen groß sind, das bedeutet prinzipiell nichts; denn selbst die allerkleinsten trifft man aufs schwerste verändert.

Freilich kennen wir die Ursachen nicht, warum bald die Thymus, bald die Lymphdrüsen, bald das Knochenmark makroskopisch am schwersten verändert und vergrößert sind; aber das sind sicherlich sekundäre Momente. Die Frage, ob die lymphatische Leukämie von den Lymphdrüsen, von der Milz, vom Knochenmark ausgeht, existiert für uns nicht, denn das rein Äußerliche ist nicht maßgebend und die eingehende histologische Untersuchung ergibt in jedem genau untersuchten Falle sofort eine generalisierte Affektion des lymphatischen Gewebes.

Mithin gibt es rein myelogene Lymphämien nicht, weder großzellige noch kleinzellige; auch ist die Ansicht unhaltbar, daß das Knochenmark diffus erkrankt sein müsse, damit es zu leukämischem Blutbilde komme, da wir ja ein solches auch bei knötchenförmigen Lymphomen der Medulla ossium oft genug getroffen haben. Mechanische Momente spielen daher sicherlich keine Rolle für die Entstehung des leukämischen Blutbildes.

Es liefern eben alle lymphatischen Bildungen die Zellen ins Blut, die Lymphdrüsen so gut wie das Knochenmark.

Manche Autoren glauben, daß die Größe der Schwellungen abhängig sei von der Stärke der Zellausfuhr. Wenn die Angaben von Rindfleisch richtig sind, daß die Lymphwege bei Leukämie offen stehen, so mag dies in der Tat etwas ausmachen. Dagegen glaube ich nicht, es seien gewisse, an abnormen Orten, z. B. in den Schleimhäuten entstandene (heterotopische) Lymphome deshalb so groß, weil die Zellausfuhr fehle (Türk), sondern möchte umgekehrt annehmen, daß wegen atypischer Wucherung der normale Anschluß an die Abfuhrwege ungünstig geworden ist.

In der Tat sind nun die lymphatischen Wucherungen der Leukämie in hohem Grade atypisch. Einmal wird die normale Architektonik vollkommen verwischt; sodann erstrecken sich die Wucherungen oft weit über die normalen Grenzen hinaus ins Bindegewebe, in die Muskulatur. Endlich sind die gebildeten Zellen, wie auf Seite 116 eingehend geschildert ist, entschieden pathologisch. Daher kommt es auch, daß manche Autoren in den Zellen der Lymphocytenleukämie gar keine echten Lymphocyten sehen wollen. So erklärt sie Aubertin als Embryonalzellen, andere Autoren halten

sie für große Mononucleäre (Veszpremi, früher auch Sternberg). Beim Vergleich mit den normalen großen Mono des Blutes (siehe S. 105) kann es aber nicht einen einzigen Moment zweifelhaft bleiben, daß diese Zellen durchaus nicht vorliegen, sondern schon nach der Zellanalyse Lymphocyten, freilich vielfach abnorme. Die eingehende histologische und histiogenetische Untersuchung muß in dieser Frage jeden Zweifel verbannen. Die abnorm breitrandigen und gelapptkernigen (Rieder-Zellen), stets pathologischen Formen stehen freilich von normalen Lymphocyten weit ab, aber sie sind durch fließende Übergänge im Blut und in den Geweben mit ihnen verbunden, und gewöhnlich sind ja auch fast normale Lymphocyten reichlich da. Zuletzt müßte ich noch auf den häufigen Wechsel in dem Auftreten all dieser Lymphocytenabkömmlinge hinweisen (S. 329), der ganz gewichtig für ihre Zusammengehörigkeit spricht.

Am weitesten gehen diejenigen Autoren (Babes, Banti, Ribbert, Schneiter), die in den Lymphämien maligne Tumoren sehen, in den Leukämiezellen daher direkt Tumorzellen erblicken. Sternberg wiederum will nur die großzellige Form als Leukosarkomatosis von der rein hyperplastischen kleinzelligen Lymphämie abtrennen.

Banti hebt für den Tumorencharakter folgende Argumente hervor.

1. Es liege eine abnorme, von den Marksträngen ausgehende Wucherung vor, die die Keimcentren erdrücke, schließlich alles Gewebe infiltriere und die Kapsel und Umgebung infiltriere; ähnlich werde das Periost und periostale Gewebe affiziert.

2. Viele Gefäße würden bis ans Endothel von den Lymphocyten durchsetzt, und so komme es zu Gefäßeinbrüchen und zu hämatogenen Metastasen, denn die Knötchen in Leber, in serösen Häuten und Herzmuskeln entstehen nicht aus präformierten Gebilden.

3. Zuweilen komme lymphatische Leukämie auch bei regionärem Sarkom vor, z. B. Thymussarkom. Dies wäre die Sarkoleukämie von Pappenheim.

Diese Folgerungen müssen aus folgenden Gründen zurückgewiesen werden. Zunächst ist es doch gewiß merkwürdig, daß eine Krankheit, die 8—10 und mehr Jahre dauern kann, die dabei vor allem so eminent generalisiert ist, ein maligner Tumor sein sollte. Wenn man z. B. die Organe eines Mannes untersucht, der nach 8 Jahren klinisch festgestellter Leukämie aus voller Arbeitsfähigkeit einer akuten croupösen Pneumonie erliegt, und findet überall, in jedem Organ, die hochgradigsten „Tumorinfiltrate", dann wäre das gewiß eine höchst gutartige maligne Geschwulst.

Daß **tumorartiges Wachstum,** vor allem mikroskopisch, vorkommt, habe ich bei beiden Formen vielfach erwähnt. Kapselinfiltrate, extrakapsuläre Lymphome, Eindringen zwischen Muskelbündel ist beobachtet (Pinkus, Neumann). Aber das ist immerhin noch kein Tumor. Niemals

gehen die Muskelbündel anders als etwa durch Kompression zugrunde. Niemals sind die so hochgradig umscheideten Gallengänge zerstört, trotzdem die Affektion jahrelang dauert. Besonders wichtig erscheinen mir die Feststellungen von PINKUS, daß selbst in scheinbar intakter Haut überall Zellzüge von lymphatischen Wucherungen sich zwischen die Muskelfasern hineindrängen. Gerade die enorme Ausdehnung solcher Veränderungen spricht besonders gewichtig gegen Tumornatur.

Ferner ist die perivaskuläre Genese der Lymphome ungemein leicht zu erkennen. Mantelförmig sind die Gefäße umscheidet. Nur so ist es zu erklären, daß überall autochthone Leukome auftreten. Wäre es sonst nicht ein Wunder, daß jedes Interstitium zwischen den Acini ohne die geringste Ausnahme maligne Formationen enthielte. Hämatogene Metastasen müßten ja viel regelloser auftreten. Und warum beeinträchtigen denn diese in jedem Interstitium sitzenden, jahrelang bleibenden Tumoren die Funktion der Leber nicht? Gibt es in der Pathologie der malignen Tumoren etwas Ähnliches?

Hämatogene Metastasen (auch von anderen Autoren verfochten) sind übrigens schon deshalb ganz undenkbar, weil selbst bei sublymphämischen und pseudoleukämischen Blutbefunden die Leberveränderung ganz dieselbe ist. Wohl aber kennen wir dieselben Leberlymphome bei Infektionskrankheiten, besonders beim Typhus, und die gleiche adventitielle Lymphopoëse ist uns z. B. bei Entzündungen geläufig. (Lues, käsige Pneumonie.)

Die behaupteten Gefäßeinbrüche sind weiter auch nichts als Gefäßwandinfiltrate, die uns freilich wohlbekannt sind.

Die Heranziehung eines regionären Sarkoms mit Leukämie ist ganz unhaltbar; denn neben dem makroskopischen Thymussarkom z. B. sind alle lymphatischen Organe leukämisch affiziert; mikroskopische oder selbst makroskopische Infiltrate von tumorartigem Wachstum kommen beim gleichen Falle noch mehrfach vor, oder sind wenigstens mikroskopisch an vielen Stellen vorhanden. Man hätte es dann mit dem multiplen Auftreten vieler Primärtumoren zu tun, was niemals angenommen werden kann.

So verführerisch die Auffassung als eines malignen Tumors in einem speziellen Falle sein kann, z. B. bei „Thymussarkom" wegen Einwucherung ins Perikard, Myokard, Zwerchfell, so gewichtig spricht eben die eingehende histologische Untersuchung des Falles gegen diese Annahme. Es gibt keine lokalisierten Tumoren mit Leukämie, keine Sarkoleukämien, es gibt nur generalisierte leukämische Affektionen, die stellenweise stärker aggressiv auftreten; aber diese Infiltrationen sind bei allen, selbst ganz chronischen Lymphämien bei sorgfältigem Suchen durchaus nicht selten und gewöhnlich multipel.

Die generelle Auffassung aller Lymphämien als Sarkome ist daher entschieden unrichtig.

In anderer Weise hat STERNBERG versucht, wenigstens einen Teil der Lymphämien, jene mit großzelliger Wucherung als Tumoren[1] mit malignem Verhalten von den rein hyperplastischen kleinzelligen Lymphämien abzugrenzen und als Leukosarkomatosen als etwas Besonderes zu betrachten.

Ich gebe gerne zu, daß gewöhnlich die makrolymphocytären Formen erheblich, namentlich auch durch stärker infiltratives Wachstum, abweichen, und es ist ein Verdienst von STERNBERG, diese Frage einem eingehenden Studium zugeführt zu haben. Auch halte ich die makrolymphocytären Affektionen für einen biologisch abweichenden, unzweifelhaft maligneren Typus der Wucherung, wobei es zunächst gleichgültig ist, ob man hier in den großen Lymphocyten normale Vorstufen als Keimzentrumszellen oder aber pathologische Formen sieht; ich persönlich halte die letztere Auffassung für richtig. (Siehe S. 116.)

Gegen die schärfere Trennung, wie sie STERNBERG durchführen will, sprechen indessen folgende Argumente[2]:

1. Auch die kleinzellige, eminent chronische, besonders aber auch die akute kleinzellige Lymphämie zeigt bald da, bald dort infiltratives, tumorartiges Wachstum, das die Lymphdrüsenkapsel bedeutend überschreiten und in die Muskulatur eindringen kann, so schon in dem Fall von NEUMANN (Arch. d. Heilk., Bd. 13, 1872), dann in den Hautbefunden von PINKUS, endlich in eigenen Beobachtungen. Besonders hinweisen möchte ich auf die Angaben von M. B. SCHMIDT, der ausdrücklich hervorhebt, es müsse das makroskopische Bild maßgebend sein. Histologisch nämlich finde sich „überaus häufig", daß die Hyperplasie bei Leukämie auf die Umgebung übergreife, so von Lymphdrüsen auf das Fettgewebe, von Tonsillen auf die Muskulatur. Dabei kann von Lymphosarkom keine Rede sein, weil alle Organe leukämisch affiziert sind (Systemaffektion), und das maligne Wachstum nicht nur an einer Stelle, sondern vielfach ausgeprägt ist. Aus dem gleichen Grunde sind auch anscheinende Primärtumoren nur Partialerscheinungen des generalisierten Prozesses.

2. Es gibt makrolymphocytär verlaufende, rein hyperplastische Lymphämien, so die eingehend untersuchten Fälle STUDER II, eine neue Beobachtung von PAPPENHEIM, eig. B. STERNBERG selbst hat solche Beobachtungen gemacht und denkt hier an die Möglichkeit, daß der Prozeß erst in Entwicklung sich befinde. Der Fall STUDER war aber sehr chronisch. In der Literatur sind zahlreiche großzellige Leukämien niedergelegt, die makroskopisch keinerlei infiltratives Wachstum zeigen, und die man entschieden nicht alle der ungenauen Untersuchung beschuldigen darf. Den

[1] STERNBERG gebraucht freilich den Ausdruck Tumor nur mit gewisser Reserve.

[2] Siehe eingehendere Prüfung der Frage in FABIAN, NAEGELI und SCHATILOFF, Virchows Arch. 1908. — PAPPENHEIM, Fol. haem. 1907. Nr. 1—4. — LUKSCH, Fol. haem. 1906.

Einwand, sie hätten mikroskopisch doch malignes Verhalten gezeigt, kann ich angesichts der Häufigkeit der gleichen Erscheinung bei chronisch kleinzelliger Lymphämie nicht als berechtigt gelten lassen.

3. Jede kleinzellige (chronische) Lymphocytenleukämie enthält auch Makrolymphocyten (Türk, Pappenheim, Naegeli), mitunter ohne ersichtbare Ursache sogar zahlreich (eig. B.), aber sehr wechselnd.

Es können mikrolymphocytäre Formen großzellig (Luksch, Flesch) und großzellige anderseits kleinzellig werden (Seelig, eig. B., Mac Crae, Dennig, Lustgarten), letzteres wohl unter dem Einfluß der Sepsis, womit aber überzeugend die enge Verwandtschaft und die nur biologische Differenz zum Ausdruck kommt.

Sehr viele großzellige Lymphämien weisen hohe Prozente der kleinen Zellen auf, manchmal sind beide Zellformen nahezu gleich häufig. Die Annahme einer Kombination von zwei prinzipiell verschiedenen Prozessen, die man hier machen müßte, kann aber nicht ernstlich in Frage kommen.

Soweit ist Sternberg freilich recht zu geben, daß ein Blutbefund mit viel Makrolymphocyten oder gar Riederformen in der Regel auf einen maligneren, fast immer akuten Verlauf hinweist, und dann auch gewöhnlich histologisch stärker infiltratives Wachstum vorliegt. Eine biologische Differenz ist entschieden vorhanden, aber sie ist quasi reversibel und daher nicht so prinzipiell wie der Unterschied zwischen Adenom und Adenocarcinom, das unter keinen biologischen Verhältnissen wieder zu einem nicht malignen Wachstum gebracht werden kann.

Literatur über akute lymphatische Leukämie.

Acuña, Rf. Fol. haem. 1906. S. 460. — Ambos, I.-D. München 1892. — Askanazy, Virch. Arch. Bd. 137; Deutsch. m. W. 1895. S. 872. — Aubertin, Semaine méd. 1905. 14. 6. — Auer, Americ. J. 1906. — Babes, Zieglers Centralbl. 1902. S. 695. — Banti, Zieglers Centralbl. 1904. Nr. 1. — Barnick, Münch. m. W. 1898. (Kehlkopfaffektionen, Lit.!). — Bauer, I.-D. Bonn 1901. — Boettcher, Archiv d. Heilk. Bd. 11. 1870 (als Typhus!). — Benda, Kongr. f. inn. Med. 1897. S. 371 u. 535. — Benjamin u. Sluka, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 65. 1907. Lit.! — Bensaude et Rivet, Bulletin Médic. 1904. — Berghinz, Paediatria 1904, 1905. — Bloch, Deutsch. m. W. 1903. Nr. 29. — Bloch u. Hirschfeld, Zeitschr. f. kl. Med. 1900. Bd. 39 (= Anaem. pseudol. inf.). — Borgen, Rf. Jahrb. f. Kinderh. 1901. Bd. 54. S. 657 (als Purpura fulminans). — Bradford and Shaw, Med.-chirurg. Transact. 1898. Bd. 81. S. 343. — Bradley, New York med. Journ. 1899. S. 923. — Brandenberg, Korr. f. Schw. Ärzte. 1906. Nr. 8. — Brandenburg, Charité-Ann. 1900. Bd. 25. — Brown, Lancet 1903. 7. II. — Cabot, Boston med. J. 1894. Bd. 131. — Churchill, Americ. Journ. 1904. — Coenen, Arch. f. klin. Chir. Bd. 73. — Delacroix, Thèse. Paris 1905. — Dennig, Münch. m. W. 1900. S. 1297; Münch. m. W. 1901. S. 140; siehe Walz, Ziegl. Centralbl. 1901. Bd. 12. — Denys, Fr., Kongr. f. inn. Med. 1899. Lille. — Dietz, I.-D. Straßburg 1903. — Donnan, Brit. m. J. 1905. 25. II. — Drozda, Rf. Wien. m. W. 1903. Nr. 9. — Dudgeon, Brit. m. J. a.

Lancet 1904. 5. XI. — Ebstein, Deutsch. Arch. f. kl. Med. Bd. 44. 1889. — Edsall, Americ. J. 1905. — Ehrlich, Charité-Ann. Bd. 12. 1885 u. Bd. 5, S. 198. — Eichhorst, Virch. Arch. Bd. 130 (Pfortaderthrombose). — Elben, Korresp.-Bl. d. württ. ärztl. Ver. 1881. Bd. 51 (als pern. An.). — Elfer, Fol. haem. 1906. S. 246. — Elsching, Wien. kl. W. 1899. S. 1435. — W. Erb, Deutsch. m. W. 1907 . Nr. 21. — Ewald, Berl. kl. W. 1906. Nr. 26. (?) — Felsental, Arch. f. Kinderh. 1893. Bd. 13 (als Diphtherie!). — Flesch, Deutsch. m. W. 1906. S. 619; Jahrb. f. Kinderh. Bd. 43. — Fränkel, Berl. kl. W. 1890; Zeitschr. f. kl. M. Bd. 3. 1881. S. 405; Deutsch. m. W. 1895. S. 639. — Fränkel u. Benda, Kongr. f. inn. Med. 1897. S. 359. — Freudenstein, I.-D. Berlin 1895. — Friedreich, Virch. Arch. Bd. 12. 1857. — Fussel, Jopson and Taylor, Philadelphia med. J. 1899. S. 39. Literatur! — Gallasch, Jahrb. f. Kind. 1874. Bd. 7 (Speicheldrüsenaff.). — Gardavot, Thèse. Paris 1903. — Gaucher, Progrès méd. 1881. S. 445. — Geissler u. Japha, Jahrb. f. Kinderh. 1900. — Gilbert et Weil, Arch. de méd. exp. 1899 u. 1904. — Gilde, I.-D. München 1898. — Ginsburg, I.-D. Zürich 1905 (= ak. lymph. Leuk.). — Glaeser, Deutsch. m. W. 1887. S. 641. — Glinski, Virch. Arch. Bd. 171. 1903. — Golitzinsky, Jahrb. f. Kinderh. 1882. — Green, Thèse. Paris 1900. — P. Grawitz, Deutsch. m. W. 1890. — Greene, New York med. Journ. 1888. N. 6. — Greiwe, Berl. kl. W. 1892. S. 825. — Goldschmidt, Fol. haem. 1907. S. 655. — Gulland and Goodall, Journ. of Path. and Bact. 1906. — Gumprecht, Deutsch. Arch. f. kl. M. 1896. Bd. 57. — Guttmann, Berl. kl. W. 1891. S. 1110. — Hansemann, Berl. kl. W. 1907. Nr. 26. — Haushalter et Richon, Arch. de méd. des enfants. 1899. S. 356. — Hayem et Bensaude, Soc. méd. des hôp. 1903. — Heubner, Berl. kl. W. S. 1128. 1905. — Hindenburg, Deutsch. Arch. f. kl. M. 1895. Bd. 54; I.-D. Jena 1904. — Hinterberger, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 48. S. 324. 1891. — Hintze, Deutsch. Arch. f. kl. Med. Bd. 53. — Hirschfeld, Berl. kl. W. 1906. Nr. 32. — Hirschlaff, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 62. — Hirtz, Delamare et Genevrier, Arch. de méd. exp. 1904. S. 136. — Hitschmann u. Lehndorff, Zeitschr. f. Heilk. 1903. Bd. 24. — Hochsinger u. Schiff, Vierteljahrschr. f. Derm. 1887. — Holst, Ref. Fol. haem. 1904. S. 736. — Hunter, Lancet 1903. 18. 7. — Hutchinson, Lancet 1904. — Jaksch, Wien. kl. W. 1889. S. 435. — Januschkiewicz, Virch. Arch. Bd. 173. — Israel, Deutsch. m. W. 1890, S. 179; Berl. kl. W. 1890, S. 231. — Kast, Zeitschr. f. kl. Med. 1895. Bd. 28. — Kelly, Univ. of Penna Med. Bull. 1903. — Kelsch, Arch. de phys. normale et path. Paris 1875. S. 492. — Kelsch et Vaillard, Ann. Institut Pasteur 1890. S. 276 (?) Leukämie. — Kirstein, I.-D. Königsberg 1893. — Körmöczi, Deutsch. m. W. 1899. Nr. 15. — Kraus, Mediz. Klinik 1905. Nr. 52/53. — Kübler, Deutsch. milit. Zeitschr. 1900. Bd. 29. S. 460. — Kühnau u. Weiss, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 32. 1897. — Kühnau, Kongr. f. inn. M. 1899. S. 188. — Küssner, Berl. kl. W. 1876, S. 109. — Lauber, Wien. kl. W. 1903. S. 937 u. 1003. — Lauenstein, Arch. f. klin. Med. Bd. 18. S. 120. — G. Lazarus, I.-D. Berlin 1890. — Lehndorff, Wien. med. W. 1906. Nr. 7. — Lenhartz, Deutsch. m. W. 1897. — Leube u. Fleischer, Virch. Arch. Bd. 83. — Leyden-Israel, Berl. kl. W. 1890. S. 231. — Hans Leyden, I.-D. Berlin 1890. — Litten, Verhandlgn. Kongr. f. inn. M. 1892. S. 159; Berl. kl. W. 1877. S. 257. — Lommel, Münch. m. W. 1905. S. 904. — Luce, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 77. 1903 (als Leukanämie). — Luksch, Verhandl. deutsch. Path. Ges. 1905; Fol. haem. 1906, S. 325. — Lustgarten, I.-D. Bukarest 1903. — Mac Caw, Practitioner 1903. Oct. — Mac Crae, Johns Hopkins Hosp. Bull. 1899; Brit. med. J. 1905. 25. II. — Mac Weeney, Brit. m. J. 1905. 25. II.; Lancet 1904. 19. XI. — Mac Weeney and Farnan, ibid. — Magnus-Levy, Virch. Arch. Bd. 152. 1898. — Mannaberg, Kongr. f. inn. M. 1896.

S. 252; Gesellsch. f. inn. M. Wien 1902. — MATTHES, Berl. kl. W. 1894. S. 531. — MATTHEW, Scott. med. and surg. Journ. 1906. — MENACHER, Münch. m. W. 1906. — MÉRY, Méd. moderne XIV. S. 47. 1903. — MEYER, ERICH u. HEINEKE, Münch. m. W. 1903. S. 1489; Deutsch. Arch. f. kl. Med. Bd. 88. 1907. — MICHAELIS, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 45. 1902. — MILLER u. HESS, Amer. Journ. 1904. — MIXA, Wien. kl. Rundschau. 1901. Nr. 37. — O. MORITZ, Petersb. m. W. 1906. Nr. 36; Fol. haem. 1907. S. 627. — MORSE, Arch. of Pediatrics. 1898. S. 330. — MOSLER, Virch. Arch. Bd. 75. — MÜLLER, ERICH, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 43. 1896. — NOBL, Wien. med. Presse. 1892. S. 2010. — OBRASTZOW, Deutsch. m. W. 1890. S. 1150. — OESTREICH, Berl. kl. W. 1906. Nr. 28. S. 969. (?) — OGAWA, Rf. Fol. haem. 1906. S. 459. — ORTNER, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 32. 1891. — OSSWALD, Korr.-Bl. f. Schweizer Ärzte. 1904. S. 145. — PALMA, Deutsch. m. W. 1892. S. 784. — PAPPENHEIM, Zeitschr. f. kl. M. 1900. Bd. 39. Fall I. — PATERSON, Edinb. med. J. 1870. — PAWLOWSKY, Deutsch. m. W. 1892. S. 641. — PFANNKUCH, Münch. m. W. 1904. S. 1732. — PIETROWSKI, Zeitschr. f. Heilk. 1906. — PINELES, Wien. kl. W. 1899. S. 797; Wiener kl. Rundschau. 1899. S. 725. — PINKUS, Nothn. Sammlung. — PLEHN, Rf. Deutsch. m. W. 1905. S. 41. — POLLMANN, Münch. m. W. 1898. Nr. 2. — PONFICK, Virch. Arch. Bd. 56 u. 67. — POTPESCHNIGG, Wien. m. W. 1907. S. 23. — RECKZEH, Charité-Ann. Bd. 29. — RICHTER, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 27. — RIVET, Gaz. des hôp. 1905. 28. XI. (Leuk. ?) — ROCAZ, Revue mens. des maladies de l'enfance 1902. S. 120. — ROGER, ibid. 1885. — ROLLESTON and LATHAM, Lancet 14. V. 1898. — ROMANI, Rf. Fol. haem. 1906. S. 469. — ROSENBERGER, Americ. Journ. 1904. — ROSENBLATH, Deutsch. Arch. f. kl. M. 1902. Bd. 72. — SALANDER u. HOFFSTEN, Rf. Jahrb. f. Kinderh. 1885. Bd. 23. — SÄNGER, Arch. f. Geburtshilfe. Bd. 33 (ungenau!). — SAVORY, Lancet 1904. 6. II. — M. B. SCHMIDT, Die Verbreitungswege usw. Jena 1903. — SCHMUZIGER, Arch. der Heilk. Bd. 17. 1876. — SCHWARZ, Wien. m. W. 1904. S. 1431. — SCOTT, Americ. Journ. 1903. — SEELIG, Deutsch. Arch. f. kl. M. 1895. Bd. 54. S. 537. — SENATOR, Berl. kl. W. 1890. S. 69 u. 1882. S. 533. — SIEFARTH, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. 1898. S. 215 (ungenau!). — STERNBERG, Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. 25. 1904; Verhandlgn. deutsch. Path. Ges. 1903; Primärerkrankungen usw. Wiesbaden 1905; Wien. kl. W. 1903. S. 1344, 1902. S. 1201; Fol. haem. 1906. S. 651. — STEVENS, Lancet 1905, 21. I. — STEVEN, Glasgow med. J. 1903. — STILLING, Virch. Arch. Bd. 80. — STRAUSS, Arch. f. Kinderh. 1901. Bd. 30; Charité-Ann. Bd. 23. 1898. — STUDER, Korresp.-Bl. f. Schweiz. Ärzte. 1906. Nr. 4 u. 5. — STUHL, Deutsch. m. W. 1906. S. 623. (Lues congenita.) — TAILOR, Contrib. from the Will. Pepper Laboratory. Philadelphia 1900. (56 Fälle.) — TAYLOR, Transact. Clinic. Soc. London 1904. Bd. 37. — THEODOR, Arch. f. Kinderh. 1897. Bd. 22. (45 Fälle.) — TROJE, Berl. kl. W. 1892. S. 285. — TÜRK, Wien. kl. W. 1903. S. 866, 1073 u. 1371! — VEHSEMEYER, Münch. med. W. 1893. Nr. 30. S. 564. — VESZPREMI, Virch. Arch. Bd. 184. 1906. — VILLINGER, I.-D. Tübingen 1900. — VIRCHOW, Berl. kl. W. 1898. S. 603. — WADHAM, Lancet 1884. 26. I. — WAGNER, Münch. m. W. 1904. S. 1603 (als sporad. Skorbut). — WALZ, Arbeiten path. Institut Tübingen 1899. Bd. II. S. 478. — WEBER, Virch. Arch. 1903. Bd. 174. — WEBER u. FURTH, Edinburgh. med. Journ. 1905. — WEIL, Semaine méd. 1904. Nr. 8 — WEINBERGER, Zeitschr. f. Heilk. Bd. 28. 1907. — WEINTRAUD, Berl. kl. W. 1895. S. 405. — WESTPHAL, Münch. m. W. 1890. S. 4; I.-D. Greifswald 1888. — WILLIAMSON, Fol. haem. 1904. S. 191. — WILLIAMSON and MARTIN, Brit. m. J. 1901. 10. V. — ZAMFIRESCU, Romania medicala. 1904. — ZENONI, Zieglers Beitr. Bd. 16. — ZERI, Policlinico 1906. — ZUMPE, Arch. f. Heilk. 1878. Bd. 19. S. 473. Vgl. auch das Kapitel Pseudoleukämie.

Das lymphatische Chlorom = Chloroleukämie[1] (Naegeli).

(Chlorolymphosarkomatose Paltauf — Chloroleukosarkomatosis Sternberg.)

Das lymphatische Chlorom ist charakterisiert durch generalisierte, besonders am Schädel klinisch frühzeitig in Erscheinung tretende lymphatische subperiostale Wucherungen, die bei der Sektion gewöhnlich eine grasgrüne Färbung haben. Außerdem ist aber der gesamte lymphatische Apparat (Lymphdrüsen, Milz, Knochenmark usw.) vollständig im Sinne einer Leukämie affiziert und zeigt sehr häufig grüne Färbung. Das Chlorom bietet noch viel häufiger als die akute lymphatische Leukämie vollkommen tumorähnliche Wucherungen, große Pseudotumoren, die tief in die Muskulatur eindringen, die Nerven infiltrieren und lähmen (wiederum ganz besonders Facialis und Acusticus), zwischen den Foramina intervertebralia in den Rückenmarkskanal hineinwuchern und Paraplegie durch spinale Drucklähmung erzeugen.

Das klinische Bild zeichnet sich aus durch rasch fortschreitende Kachexie und schwere Anämie. Besonders typisch, aber nicht ausnahmslos vorhanden, ist das Auftreten von Schwellungen der Orbitalregion, wodurch Protrusio bulbi und Neuritis optica erzeugt wird. Recht oft sind symmetrische Schwellungen der Temporalgegenden, weniger häufig der Wangenpartien beobachtet. Gewöhnlich handelt es sich auch um multiple Lymphdrüsen und Milzschwellung; die Leber wird palpabel; die Knochen sind exquisit druckempfindlich. Hie und da treten Lymphombildungen auf in der Mamma (Huber), in den Augenlidern, in der Chorioidea, in den Speicheldrüsen (Höring), im Darm (mehrfach), in der Haut (Stevens, Rosenblath, Hitschmann). Diffuse Infiltrate des Rachens kommen auch hier vor (Sternberg). Hämorrhagische Diathese und Fieber ist ebenso häufig als bei akuter Lymphämie. Der Urin enthält manchmal Eiweiß, selten Bence-Jonessche Albumose (Weinberger), einmal (Waldstein) war er grün gefärbt.

Das Blutbild entspricht vollkommen dem der akuten Lymphämie, nur scheinen hier wegen der stärkeren Atypie der Wucherung noch häufiger aleukämische, sublymphämische und lediglich schwer anämische Stadien vorzukommen.

Die Leukocytenzahl erreicht indessen auch hier bei manchen Beobachtungen mehrere Hunderttausende und geht gewöhnlich rapid in die Höhe.

Fast immer sind die großen atypischen Lymphocyten und Riederformen vermehrt, gewöhnlich auch bei denjenigen Fällen, die ohne hohe Leukocytenzahl sublymphämisch verlaufen. Kleinzellig verliefen bisher

[1] Myeloisches Chlorom S. 362.

nur die Fälle Krokiewicz, Bramwell 1905, Höring, Körner-Lubarsch, Hickens, mitunter fanden sich im Blut große, in den Geweben aber kleine Lymphocyten (Dock, Bramwell, Risel, Steven); aleukämisch waren die Beobachtungen von Türk, Bramwell.

Die Diagnose ist manchmal sehr leicht, manchmal aber unmöglich, letzteres dann, wenn subperiostale Tumoren im Leben nicht gefunden werden können. Gegenüber akuter Lymphämie besteht weder klinisch, noch dem Wesen nach ein prinzipieller Unterschied; hämatologisch ist ein solcher überhaupt nicht vorhanden.

Verlauf. Das Chlorom hat gewöhnlich einen sehr akuten Verlauf, der in allen Beziehungen der akuten Lymphämie entspricht. Remission (Heilung??) scheint nur Buschke unter Arsen beobachtet zu haben.

Länger lebten die Patienten von Huber (über 1 Jahr), Höring (sieben Monate), Schmidt (15 Mon.), Dock (1 Jahr). Fast stets handelt es sich um jugendliche Personen oder Kinder (50% der bisherigen Beobachtungen).

Die Sektion ergibt völlig der akuten Lymphämie entsprechende Verhältnisse, d. h. jene außerordentlich ausgedehnte Affektion des ganzen lymphatischen Apparates und des Knochenmarkes, neben vereinzelten größeren, ungemein tumorähnlichen Knoten. Das Charakteristische ist vor allem die ausgedehnte subperiostale und besonders prävertebrale (Wirbelsäule, Rippen, Schädel) Wucherung und die Grünfärbung. Die Ursache der letzteren ist unbekannt, höchst wahrscheinlich handelt es sich um eine Parenchymfarbe. Einzelne Autoren sahen fettartige grünliche Körnchen in den Zellen und hielten den Farbstoff für ein Lipochrom. Manche Knoten sind auch ungefärbt, andere nur sehr schwach grün. Zumeist verliert sich die grüne Färbung, kann aber durch Oxydasen (H_2O_2) wiederhergestellt werden. Interessante Lokalisationen der grünen Tumoren sind Ovarium, Thyreoidea, Pankreas, Mamma, Harnblase, Urethra, Rippenperiost und Dura mit Vorliebe, Plexus chorioides, Pleura, Perikard, Epikard, Pia, Haut (Rosenblath, Hitschmann), mithin prägt sich auch hierin die volle prinzipielle Übereinstimmung mit akuter Lymphämie aus.

In einzelnen Fällen (Sternberg, Hitschmann, Waldstein, Lehmann) ist eine subperiostale Wucherung vermißt worden, so daß dann einzig die Grünfärbung als Unterschied gegen Lymphämie bestehen bleibt.

Histologisch handelt es sich fast immer um Wucherung großer Zellen, aber bemerkenswerterweise ist trotz großzelligen Blutbefunden auch hier wieder mehrfach Dominieren kleiner Lymphocyten (siehe S. 334) oder Mischung beider Formen (Risel) konstatiert worden.

In manchen Beobachtungen ist Hyperplasie der Milzfollikel und verwischte Struktur der Lymphdrüsen erwähnt, in anderen wird die Intaktheit der Lymphdrüsenfollikel und der Gegensatz zwischen den kleinen Zellen der Malpighischen Körper und dem Pulpagewebe scharf betont.

In diesen letzteren Fällen könnte es sich entweder um myeloische Chlorome (siehe diese) oder darum handeln, daß die rapide lymphatische Wucherung vorzugsweise (oder ausschließlich?) eine adventitielle ist. Die Leberveränderung entspricht vollkommen der Lymphämie.

Chlorome werden zumeist direkt zu den malignen Tumoren gezählt und wurden früher als Carcinome, dann als Sarkome erklärt. Dies ist ebenso wie für die großzelligen Lymphämien abzulehnen; denn vor allem liegt eine ganz generalisierte Affektion, eine Systemerkrankung vor, und außerdem drängen sich die Zellen nur überall mechanisch ein, ohne fremdes Gewebe zu vernichten. GÜMBEL, der Schüler RECKLINGHAUSENS, kommt denn auch zu dem Schluß, daß „durchaus kein Sarkom" vorliege. Also gehört das Chlorom unzweifelhaft zu den Leukämien, von denen es nur als biologische Abart abgetrennt werden kann.

Da manche Chlorome nur sehr geringe und in einzelnen „Metastasen" gar keine Grünfärbung aufweisen, so wird die Färbung fast allgemein nicht als etwas Essentielles[1] angesehen. Alsdann müßten auch die Beobachtungen von EHRLICH-P. GRAWITZ (maligne Osteomyelitis), [Fall I und II (LITTEN), III ist Chlorom], ferner diejenigen von KELSCH und VAILLARD, LAUBER (kleinzellig!) mit Orbitaltumoren, endlich die ausgedehnt periostalen Affektionen von NEUMANN, M. B. SCHMIDT, HAMMER, STRAUSS-VIRCHOW, ROSENFELD, II. u. III. Fall (chronisch kleinzellig!), GLINSKI, LEYDEN-ISRAEL, G. LAZARUS dem Chlorom zugezählt werden. Jedenfalls illustrieren gerade diese Zwischenformen die außerordentlich enge Verwandtschaft zwischen akuter Lymphämie und Chlorom, indem sie sich lediglich durch das Fehlen der grünen Farbe unterscheiden.

Neuere Literatur der Chloroleukämien (lymphatische und myeloische).

ALEXANDER, Zeitschr. f. Heilk. 1906. Ohrerkrankungen. — BEHRING u. WICHERKIEWICZ, Berl. kl. W. 1882. — BENJAMIN u. SLUCKA, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 65. 1907. Lit.! — BRAMWELL, Edinb. med. J. 1902; March. Clinical studies Edinburgh 1904, 1905; Brit. med. J. 1902. S. 453. — BUSCHKE, Berl. kl. W. 1905. Nr. 22. — CHIARI, Zeitschr. f. Heilk. 1883. Bd. IV. S. 177. — DOCK, Americ. J. 1893. (Lit.!) — DOCK and WARTHIN, Med. News 1904, Nr. 19; Transact. Ass. Amer. phys. 1904 (Lit.!) — DRESSLER, Virch. Arch. Bd. 35. — DUNLOP, Brit. med. J. 1902. 3. V. S. 1072. — GADE, Ref. Jahrb. f. Kinderh. 1885. Bd. 23. — P. GRAWITZ, Virch. Arch. Bd. 76. — GÜMBEL, Virch. Arch. Bd. 171. 1903. — GULLAND and GOODALL, Journ. of. Path. and. Bact. 1906. June. — HARRIS-MOORE, Lancet 1902. S. 525. — HEYDEN, Das Chlorom. Wiesbaden 1904. — HICHENS, Brit. med. J. 1903. S. 1632. — HITSCHMANN, Wien. kl. W. 1903. — HÖRING, Arbeiten Tübingen, Bd. I. 1891; I.-D. Tübingen 1891. — HUBER, Arch. f. Heilk. 1878. Bd. 19. — JAKSCH, Prag. m. W. 1901;

[1] RECKLINGHAUSEN hebt hervor, daß auch der gewöhnliche Eiter gelbgrün aussieht.

Zeitschr. f. Heilk. 1901. Bd. 22. — KLEIN u. STEINHAUS, Ziegl. Centralbl. 1904. Bd. 15. — KÖRNER, Zeitschr. f. Ohrenh. Bd. 29, 30, 32, 45. — KROKIEWICZ, Wien. klin. therap. W. 1904. Nr. 49 u. 1905. Nr. 3. — LANG, Arch. génér. de méd. 1893—94. (Lit.!) 1898. S. 98. — LEBER, Gräfes Arch. f. Ophth. 1878. Bd. 24. — LEHMANN, St. Petersb. m. W. 1906. Nr. 36. — LUBARSCH, Zeitschr. f. Ohrenh. 1898. Bd. 32. — MEIXNER, Wien. kl. W. 1907. S. 593. — MELLER, Gräfes Arch. 1905. Bd. 62. Auge. — OSTERWALD, Arch. f. Ophth. Bd. 27. 1881. S. 213. — PALTAUF, in Lubarsch-Ostertag Ergebnisse. III. Jahrg. — PAVIOT et FAYOLLE, La province méd. 1897. S. 139. — PAVIOT et GALLOIS, Gaz. hebd. 1897. S. 20. — PFEIFFER, Münch. m. W. 1906. Nr. 36. — RECKLINGHAUSEN, Tagbl. Naturf.-Vers. Straßburg 1885. S. 421. — RIBBERT, Zieglers Centralbl. 1904. Nr. 9. (Erythroblastom.) — RISEL, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 71. (Literatur!) — ROSENBLATH, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 72. 1902. (Lit.!) — SCHMIDT, I.-D. Göttingen 1895. — SCHMIDT, M. B., Die Verbreitungswege usw. Jena 1903. — SCHMORL, Münch. m. W. 1902. Nr. 9. — STERNBERG, Zieglers Beitr. 1905. Bd. 37; Verhandlgn. deutsch. Path. Ges. 1904. Primärerkrankungen. — STEVEN, Glasgow med. J. 1903. — SUTHERLAND, Scott. med. and surg. J. 1902. — TREVITHICK, Lancet 1903. 18. 7. u. 22. 8. — TÜRK, Wien. kl. W. 1903. S. 333 u. System, S. 1073. — WALDSTEIN, Virch. Arch. 1883. Bd. 91. — WEINBERGER, Wien. kl. W. 1903. S. 461; Zeitschr. f. Heilk. 1907. Bd. 28.

Plasmazellenleukämie.

In sehr seltenen Fällen kommen Systemaffektionen der blutbildenden Organe vor, die zunächst als lymphatische Wucherungen imponieren, bei genauerer Untersuchung aber aus Plasmazellen bestehen. Diese Erkrankungen sind weitaus am nächsten der lymphatischen Leukämie verwandt und den Leukämien zuzurechnen, weil eben eine generalisierte Erkrankung (Knochenmark, Milz, Lymphdrüsen usw.) vorliegt; auch sind sie genetisch aus Lymphocyten abzuleiten; denn immer überzeugender wird die Ansicht gestützt, daß echte Plasmazellen mit Radkern und perinucleärem Hof pathologische Entwicklungsformen der Lymphocyten sind. Zudem sind diese Mutterzellen auch stets vermehrt gleichzeitig vorhanden.

Die Beobachtung von GLUZINSKI und REICHENSTEIN ergab bei einem Patienten einen exquisit chronischen Verlauf mit Arsenremission, Auftreten von Rippentumoren und Spontanfrakturen (Myelome), 2 Albumosen im Urin, fortschreitende Kachexie und zuletzt Gingivitis und hämorrhagische Diathese. Der Blutbefund zeigte schwerste Anämie, zuerst sublymphämisches, dann lymphämisches Bild (39 400 Leukocyten, davon 91% Mononucleäre, darunter viele Plasmazellen).

Die Sektion ergab diffuse Knochenmarksaffektion aus Plasmazellen, so daß die Myelome nur lokal gesteigerte Prozesse darstellen; Milz, Lymphdrüsen usw. waren wie bei Leukämie erkrankt.

Die Fälle von FOÀ und MICHELI verliefen als schwere Anämie alymphämisch (L. 7500) — sublymphämisch; derjenige von HOFFMANN scheint im Leben nicht untersucht zu sein, verlief ganz wie ein Chlorom. Die Fälle FOÀ und ASCHOFF zeigten nur wenig Plasmazellen im Blute.

Bei eingehender histologischer Untersuchung boten die Organe bei MICHELI und FOÀ (auch die nicht vergrößerten Lymphdrüsen!) vollkommen einer lymphatischen Leukämie entsprechende Veränderungen, z. B. die interstitiellen Leberinfiltrate.

Literatur über Plasmazellenleukämie.

ASCHOFF, Münch. m. W. 1906. S. 337. — FOÀ, Rf. Fol. haem. 1904. S. 166. — GLUZINSKI u. REICHENSTEIN, Wien. kl. W. 1906. S. 336; Poln. Arch. f. biol. u. med. Wiss. Bd. 3. 1907. — HOFFMANN, Zieglers Beitr. Bd. 35. 1904; Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 68. 1904. — MICHELI, Archive delle scienze mediche. Bd. 27. 1903; Rf. Fol. haem. 1904. S. 441. — WRIGHT, Journ. of the Boston Soc. 1900.

Die chronisch myeloische Leukämie.

Die chronisch myeloische Leukämie besteht ihrem Wesen nach in einer hochgradigen Hyperplasie und gesteigerter Funktion des myeloischen Gewebes, das nicht nur an seiner normalen Stelle, im Knochenmarke enorm wuchert, sondern auch beinahe überall im Körper adventitiell sich entwickeln kann. So kommt es vor allem zu einem sehr großen, fast reines Knochenmarksgewebe aufweisenden Milztumor. In der Leber beginnt ebenfalls intensive Myelopoëse, sodann in den Lymphdrüsen und vielen lymphatischen Organen; schließlich treten myeloische Bildungen an allen möglichen Orten auf. Durch die abnorm gesteigerte Tätigkeit dieses Gewebes kommt es im Blute zu einer enormen Zunahme der myeloischen Abkömmlinge, der Granulocyten, und Jugendformen treten zahlreich in den Kreislauf (Myelocyten und Myeloblasten). Die Krankheit führt nach längerem Bestande zu Kachexie und dadurch oder durch interkurrente Affektionen zum Tode.

Die Ätiologie ist absolut unbekannt. Alle bisher als Erreger angesprochenen Gebilde, wie besonders die Hämamöben LÖWITS, haben sich als große Täuschungen erwiesen. Der Tumorcharakter, der von einzelnen Pathologen auch der myeloischen Leukämie zugeschrieben wird, dürfte hier noch viel weniger als bei der Lymphämie ernstlich in Betracht fallen. Ob Traumen wirklich eine kausale Beziehung zu Leukämie haben, ist zum mindesten unsicher und unbewiesen (siehe STERN).

Das Vorkommen ist im ganzen ein seltenes und nur die längere Dauer des Leidens und das Interesse, das ihr fast jeder Arzt entgegenbringt, täuscht über diese Seltenheit etwas hinweg. Vor dem 4. Lebensjahre ist keine Beobachtung[1] bekannt; am häufigsten werden Personen in den mitt-

[1] Bei den Fällen von BLOCH und HIRSCHFELD (Zeitschr. f. kl. M. Bd. 39), MONTI und BERGGRÜN (Die chron. An. im Kindesalter, Leipzig 1892), MORSE (Boston med. J. 1894), WEIL et CLERC (Revue mens. des malad. de l'enfance 1903), LEHNDORFF (Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 60, 1904) liegt wohl stets Anaemia pseudoleuc. infantum vor; denn in keinem einzigen erreicht die Leukocytenzahl während der ganzen Beobachtung 70 000, und handelt es sich um Kinder unter 2 Jahren mit großem Milztumor.

leren Lebensjahren befallen. Familiäres Vorkommen ist nicht sichergestellt. Die Angaben ARNSPERGERS über endemisches Vorkommen halten einer genaueren Kritik nicht stand.

Die Dauer des Leidens erstreckt sich zumeist über mehrere Jahre, durchschnittlich etwa 3—4. Das Allgemeinbefinden ist dabei in der Regel weit mehr gestört als bei chronischer Lymphämie, ausgenommen jene Fälle, in denen durch Röntgenstrahlen oder Arsenik nach Blutbild und Organbefund eine beträchtliche Besserung eingetreten ist. Nur ausnahmsweise bleibt das Leben des Patienten auch über 5 und mehr Jahre erhalten, und eine Genesung kommt nie vor. Wenn in der Literatur ab und zu von Heilungen gesprochen wird, so ist entweder der Patient nicht genügend lange beobachtet worden, oder was noch viel häufiger der Fall war, es ist die Diagnose unrichtig gewesen.

KLINISCHES BILD.

Die ersten Klagen der Patienten sind gewöhnlich ein Gefühl von Völle und Druck in der Magengegend, Störungen der Verdauung oder Stechen in der linken Bauchseite, Symptome die alle auf die Entwicklung eines Milztumors (mit Perisplenitis) zurückzuführen sind. In anderen Fällen ist eine auffallende Mattigkeit und Blässe das erste, das die Patienten zum Arzt führt, und die vergrößerte Milz wird erst bei der Untersuchung konstatiert. Die zufällige Entdeckung der Krankheit durch den Arzt, z. B. bei einem Unfallpatienten ist nichts Seltenes.

Das Aussehen der Kranken leidet fast regelmäßig. Nur höchst selten flieht das Rot nicht die Wangen, und in den meisten vorgerückteren Stadien ist die Blässe eine erschreckende.

Nicht selten klagen die Patienten schon frühzeitig über Husten und zeigen sich leicht erhöhte Temperaturen und Schweiße, so daß öfters zunächst an Tuberkulose gedacht wird.

Außer den bereits erwähnten Erscheinungen ergibt die allgemeine Untersuchung vorerst sehr wenig. Der erhebliche Milztumor ist weitaus das wichtigste Anzeichen, das, wie immer, die Aufforderung in sich schließt, eine genaue Blutuntersuchung vorzunehmen. Lymphdrüsenschwellung fehlt anfänglich vollkommen.

Gesichert wird die Diagnose durch den Blutbefund, der auch in diesen Frühstadien schon charakteristisch genug, wenn auch noch nicht gerade hochgradig leukämisch ausfällt.

In den weiter vorgeschrittenen Stadien lauten die Klagen der Patienten: Große Mattigkeit, rasche Ermüdung; Dyspnoe bei geringer Anstrengung, Herzklopfen, schlechter Appetit, unruhiger Schlaf, Schweiße, Abmagerung,

Fieber; dazu kommen eventuell häufiges Nasenbluten, Schmerzen im Zahnfleisch, Durchfälle, Milzstechen, Störungen des Gesichts und des Gehörs.

Die klinische Untersuchung stellt folgendes fest. Die Blässe ist fast immer eine bedeutende; die Abmagerung hat beträchtliche Grade erreicht. Die Haut ist trocken, neigt zu Ekzemen. Die Knochen sind beim kräftigen Anfassen und Drücken ausgesprochen empfindlich, und es können auch spontane Schmerzen darin auftreten.

Der Visus ist oft erheblich herabgesetzt, und bei der Augenspiegeluntersuchung fällt außer der Blässe das Vorkommen rundlicher und besonders streifenförmiger Blutextravasate auf. Seltenere Befunde sind Neuritis optica, Retinitis proliferans (eig. B.), Netzhautablösung, Glaskörpertrübung.

Das Gehör hat vielfach, doch nur selten hochgradig gelitten. Indessen kommt es auch zu vollkommener Taubheit mit dem exquisitesten Bilde des MENIÈREschen Komplexes und zu starken Gehörshalluzinationen. Einer meiner Patienten klagte bei vollkommener Taubheit und Menière über schwere dumpfe Geräusche, wie wenn der Sturmwind käme, und sofort darauf ertönte ein Glöcklein mit den feinsten höchsten Tönen. Derartige Symptome scheinen aber nur in den letzten Stadien der Krankheit vorzukommen.

In der Haut sind leukämische Infiltrate ganz außerordentlich selten (HINDENBURG, SCHLEIP und HILDEBRANDT, eig. B.); dagegen machen sich Petechien und Blutungen als Teilerscheinungen einer mehr oder weniger starken hämorrhagischen Diathese oft bemerkbar. Diese letztere äußert sich besonders in profusen Blutungen aus Nase, Zahnfleisch, Rachen, Ohr und Darm, die zeitweise auftreten und besonders in dem Endstadium vorkommen. Stomatitis ist in den Endstadien nicht selten, wohl nie aber kommen so schwere Nekrosen vor wie bei der Lymphämie; auch ist bisher Noma nicht beobachtet.

Die Tonsillen sind kaum je erheblich geschwellt; Nekrosen oder diphtherieähnliche Beläge sind nicht bekannt.

Eine Schwellung der Lymphdrüsen fehlt in den früheren Stadien so gut wie immer und kann jahrelang vermißt werden. Später und vor dem Tode findet man einzelne oder zahlreichere Vergrößerungen der Drüsen, die indessen nur ganz ausnahmsweise erhebliche Dimensionen erreichen, sich weich anfühlen, gegenüber Haut und Unterlage leicht verschlieblich und wenn langsam entstanden vollkommen indolent sind.

Nicht allzu selten fehlen aber Lymphdrüsenvergrößerungen vollständig. Verschiedene Autoren berichten über Kompressionsphänomene durch innere Lymphdrüsen; so kann die Schwellung der Bronchialdrüsen Dyspnoe, Recurrenslähmung (HOFFMANN), erzeugen und Veränderungen des Per-

kussions- und Auskultationsbefundes ganz wie bei Mediastinaltumoren hervorrufen.

In den meisten Fällen indessen ist die Dyspnoe nicht durch Kompression der Luftwege bedingt. Stauung durch Gefäßkompression tritt öfters ein; auch wird das nicht seltene Entstehen von Ascites auf solche Ursachen zurückgeführt. Kollateralkreislauf ist besonders am Abdomen häufig zu beobachten.

In den oberen Luftwegen kann durch leukämische Infiltrate im Schlund und im Kehlkopf schwere Dyspnoe und Larynxstenose entstehen (Hirschlaff, Laache).

Auf den Lungen besteht gar nicht selten chronische diffuse Bronchitis. Pleurale, manchmal hämorrhagische Ergüsse sind öfters vorhanden. Die Dyspnoe der Patienten beruht jedenfalls in der weitaus größeren Mehrzahl der Fälle auf Herzmuskelinsuffizienz.

Am Herzen sind die Befunde wohl fast ausschließlich vom Grade der Anämie abhängig. Erst in vorgerückteren Stadien trifft man systolische Geräusche, Dilatationen und deutliche Symptome der Herzmuskelinsuffizienz.

Im Unterleib ist die Milz zumeist ein so großer Tumor geworden (lienale Leukämie früher!), daß er häufig $^3/_4$ des Abdomens auszufüllen scheint. Der Leib ist daher stark aufgetrieben. Nicht selten sieht man die respiratorischen Bewegungen der Milz oder doch ihre Grenzen schon an den Bauchdecken.

Das Organ ist meist sehr hart und stark gewölbt. Crenae sind mit Leichtigkeit abzutasten. Infolge perisplenitischer Entzündungen kann man mitunter Reiben fühlen oder hören, und sind manche Stellen spontan oder auf Druck empfindlich. Dasselbe ist der Fall bei den häufig auftretenden Infarkten. Bei starker Infarktbildung kann bedeutende peritoneale Reizung vorhanden sein, so daß der ganze Leib gespannt und ungemein druckempfindlich wird.

In einem derartigen Falle meiner Beobachtung wurde sogar die Diagnose Perforativperitonitis gestellt, weil bei dem Patienten die Erkrankung scheinbar aus voller Gesundheit eingesetzt hatte, der ganze Leib bretthart gespannt war, und erst beim Nachlassen der peritonealen Reizung der Milztumor gefühlt werden konnte. In einer neuesten Beobachtung von mir wurde bei demselben ganz plötzlich aufgetretenen Symptomenkomplex ebenfalls Peritonitis diagnostiziert und die zurückbleibende Dämpfung links nachher als Exsudat oder Nierentumor angesprochen. Erst wenige Stunden vor der bereits angesetzten Operation erfolgte durch die Blutuntersuchung die Erkennung des Leidens.

Verkleinerungen der Milz kommen unter Arsen- und Röntgenwirkung, besonders auch unter dem Einfluß von Infektionskrankheiten häufig vor.

Die Leber ist sehr regelmäßig auch stark vergrößert, fest und glatt.

Mitunter berühren sich Milz und Leber so, daß nur noch ein kleines Feld tympanitischen Darmschalles zu perkutieren ist.

Die Verdauungsorgane sind gewöhnlich in ihrer Funktion nicht gestört. Beschwerden freilich, wie Aufstoßen, Druck, Erbrechen, Appetitverlust sind nicht selten. Mit leukämischen Organveränderungen des Intestinalkanals im Zusammenhang stehen indessen nur die Durchfälle und die Blutungen.

Ascites ist vielfach beobachtet worden. Er kann so hochgradig werden, daß wiederholt Punktionen gemacht werden müssen.

In einer eigenen Beobachtung stellte sich nach 5 Punktionen trotz Verschlimmerung des Leidens der Ascites in den letzten Monaten vor dem Tode doch nicht mehr ein.

Die Ascitesflüssigkeit ist klar, enthält aber viele Zellen, und zwar finden sich, wie Ehrlich schon für die Pleuraexsudate hervorgehoben hatte, reichliche Myelocyten, Eosinophile und Mastzellen. In einer Beobachtung von Milchner betrug der Gehalt an Mastzellen fast 50%.

Unter solchen Umständen kann natürlich nicht ausschließlich Stauung vorliegen, sondern es müssen aktive spezifisch leukämische Prozesse angenommen werden. Es liegt nahe, der mitunter enormen myeloischen Infiltration des Netzes eine ursächliche Beziehung beizulegen.

Im Urin verrät sich oft durch Albumen und Zylinder eine chronische Nephritis. Sehr selten sind Albumosen gefunden worden.

Bekannt ist auch hier das starke Uratsediment, das sehr oft sich zeigt und in einem Frühfalle (Studer) direkt zur Diagnose geführt hat. Harnsäuresteine sind zahlreich beobachtet worden; aber bisher existieren nur 4[1] Beobachtungen (Ebstein, Virch. Arch. Bd. 154, Paschen, Rf. Münch. m. W. 1902, S. 1069), in denen Leukämie sich mit Gicht vergesellschaftete, so daß man noch an zufälliges Zusammentreffen denken kann. Für die Auffassung des Wesens der Gicht ist diese so eminent seltene Kombination trotz der jahrelang vermehrt gebildeten U. entschieden wichtig.

Bei den Sexualorganen ist das Aufhören der Menses, dann ganz besonders das Auftreten von Priapismus zu erwähnen. Es liegen bisher darüber etwa 20 Beobachtungen bei myeloischer Leukämie vor. Ursache des Priapismus sind thrombotische Prozesse der Corpora cavernosa. Das Symptom kann wochenlang andauern, große Schmerzen verursachen und sogar ein Frühsymptom der Leukämie sein (Fall Kast, Eisenstädter).

Veränderungen des Centralnervensystems sind recht selten und zumeist nur Folgeerscheinungen von kleineren oder größeren Blutungen. Manche Patienten sterben sehr rasch an Apoplexie. Viele Angaben der Literatur über besondere Befunde des Nervensystems beruhen auf Irrtum und falscher Diagnosenstellung.

[1] Es sind nicht einmal alle 4 Fälle sichere Leukämien.

Fieberhafte Temperatursteigerungen sind häufig vorhanden, können indessen auch ganz fehlen. Zumeist handelt es sich um leicht erhöhte Abendtemperaturen; seltener ist ein stark remittierendes oder bis zu 40° steigendes Fieber, das man, bei Ausschluß von Komplikationen, als leukämisches bezeichnen muß.

Blutbefunde bei chronisch myeloischer Leukämie.

Die Blutmenge ist nach Beurteilungen im Leben und bei der Sektion entschieden nicht vermindert.

Die Farbe des Blutes ist zumeist normalrot, erst in den vorgeschrittenen Stadien ist die Blässe auffallend. Die Gerinnungszeit ist verlangsamt. Beim Stehen tritt nach einiger Zeit eine starke eiterähnliche grauweiße Leukocyten- und Fibrinschicht auf.

Das leukämische Blut ist klebrig wegen der hohen Zahl der weißen Blutzellen. Bei der Herstellung von Ausstrichspräparaten fällt dies sehr auf.

Im Nativpräparate ist das Fibrin nicht vermehrt. Chemische Analysen (Pfeiffer) bestätigen dies. Die Werte für spezifisches Gewicht und Trockenrückstand sind einerseits abhängig vom Grad der Anämie, anderseits gesteigert durch die Vermehrung der weißen Zellen und daher höher als bei gleichstarken Anämien. In exquisitester Weise gibt das Blut die Guajakreaktion (S. 61).

Der Hämoglobingehalt ist in Anfangsstadien nur unbedeutend oder gar nicht reduziert, in vorgeschrittenen beträgt er in der Regel zwischen 40—60%, erst durch Komplikationen, besonders durch schwere Blutungen, resultiert hochgradige Anämie.

Entsprechend verhalten sich die Werte für rote Blutkörperchen, indem die Färbeindices zumeist nahe an 1,0 grenzen und daher gewöhnlich in schweren Fällen 2—3 Millionen Erythrocyten vorhanden sind.

Die Blutplättchen sind in der Regel vermehrt. Wiederholt habe ich doppelt bis dreifache Werte der normalen gezählt.

Morphologie der roten Blutkörperchen.

Eine leichte Anisocytose ist gewöhnlich vorhanden, desgleichen ein mäßiger Grad von Poikilocytose. Schwere Fälle zeigen besonders bei stärkerer Anämie einige Megalocyten.

Polychromasie und basophile Granulation treten fast immer und oft ganz ausgeprägt auf. Kernhaltige rote Blutkörperchen gehören zu den konstanten Befunden; meist sind es Normoblasten, oft mit starkem Kernzerfall, vereinzelt trifft man typische Megaloblasten und Zwischenformen, die nur willkürlich zu klassifizieren wären.

Das Charakteristische des Blutbildes sind indessen die weißen Blutzellen. Ganz gewöhnlich ist ihre Zahl eine sehr bedeutende und beträgt meistens mehrere Hunderttausend.

Geringe Leukocytenzahlen entstehen bei Beeinflussung der Leukämie infolge von Arsenik und Röntgenstrahlen, sodann bei komplizierenden Krankheiten. Nur höchst selten sind submyelämische Werte ohne ersichtlichen Grund längere Zeit getroffen worden, z. B. von ASSMANN, JAKSCH, MICHAELIS, MORITZ, NAUWERK und MORITZ, KÖNIGER und TÜRK.

Das Wichtigste der Leukämie ist aber nicht allein die hohe Leukocytenzahl, sondern noch viel mehr die Tatsache, daß das Blut alle Zellen des myeloischen Gewebes, des Knochenmarkes in bedeutender Zahl aufweist, so daß nur quantitative Differenzen zwischen leukämischem Blut und normalem Knochenmark bestehen.

Das typische Blutbild ist das folgende:

1. Polymorphkernige neutrophile Leukocyten. Diese bilden zumeist die Majorität und können in relativ frühen Fällen über 70% ausmachen, so (eig. B.) bei 104 000 Leukocyten sogar 80,8% neben 12,3% Myelocyten.

2. Polymorphkernige eosinophile Leukocyten sind mitunter prozentlich, fast immer aber absolut stark vermehrt.

3. Mastzellen erfahren bald eine mäßige, bald eine ganz ungeheure Vermehrung, prozentlich bis 5—10—15% und höher und absolut resultieren enorme Zahlen. Immerhin schwanken die Mastzellenwerte im Laufe der gleichen Erkrankung oft sehr bedeutend.

4. Große Mononucleäre und Übergangsformen sind nicht zahlreich.

5. Neutrophile Myelocyten erscheinen in außerordentlicher Zahl. Anfänglich in Frühstadien nur in relativ niedrigen Prozenten, erreichen sie später gewöhnlich 30—40% und oft noch weit höhere Werte. Ihre Zellgröße ist meist eine sehr beträchtliche, und es finden sich alle Umbildungen des Kernes.

6. Eosinophile Myelocyten sind ebenfalls zahlreich und fallen rasch auf. Ein Teil zeigt rein acidophile Granulation; sehr häufig besitzen aber alle oder einzelne Körnchen basophile Eigenschaften.

7. Mastmyelocyten sind vorhanden.

8. Myeloblasten gehören, als seltenere (1—3% zumeist) Elemente, aber deutlich von großen Mono verschieden, zu dem typischen Blutbefund. Ihre Zahl ist aber ungeheuer wechselnd.

9. Lymphocyten sind auf minimale Prozente reduziert, absolut berechnet aber doch fast immer etwas vermehrt.

Es ist indessen zu bedenken, daß die Lymphocyten zu hoch berechnet werden, wenn man nicht die Myeloblasten von ihnen abtrennt. Daher müßte man mit SCHRIDDEscher Färbung prüfen, ob wirklich und in welchem Grade Vermehrungen vorkommen.

Abnorme Zellen sind auch im typischen Blutbild häufig. Einmal kommen gewaltige Größendifferenzen innerhalb der gleichen Zellspecies vor, besonders unter den Myelocyten (abnorm große und abnorm kleine) und abnorm große polymorphkernige Neutrophile sind keine Seltenheit. Sodann ist die Zahl der Granula gewöhnlich sehr variabel. Manche Exemplare führen nur relativ wenige grobe, andere ungeheuer zahlreiche feinste Körnchen. Basophil reagierende jugendliche Granula kommen oft vor bei neutrophilen wie bei eosinophilen Zellen. Sodann werden bei sorgfältigem Suchen wohl stets Zellen mit beginnender Granulation (Entwicklungsformen aus Myeloblasten) beobachtet. Vereinzelt trifft man Mitosen.

Unzweifelhaft ist die Gesamtheit dieser Zellabnormitäten erheblich genug, so daß man von einer abnormen, atypischen, pathologischen Leukopoëse sprechen darf. Das Charakteristische der myeloischen Leukämie im Blutbefunde sind mithin die hohen Werte der Myelocyten, sodann der Eosinophilen und Mastzellen, die fast stets absolut vermehrt sind, endlich die Anwesenheit von kernhaltigen Roten. Vor allem charakteristisch ist aber die Gesamtheit dieser Befunde.

Veränderungen des Blutbildes.

Es wäre ein Irrtum, zu glauben, daß das bei myeloischer Leukämie eingetretene Blutbild ein konstantes wäre. Abgesehen von erheblichen Differenzen in der Gesamtleukocytenzahl kommen im Auftreten der einzelnen Arten innerhalb kurzer Zeit bedeutende Schwankungen vor, so sind die Myelocyten bald in der Mehrzahl, bald nur in $^1/_4$—$^1/_5$ der Leukocyten vertreten. Starke Schwankungen machen vor allem die Eosinophilen und die Mastzellen durch. Letztere erreichten in einer Beobachtung von Lazarus während 2 Monaten Werte, die zwischen 3,7% und 47% differierten. Bei derartig hohen Zahlen spricht man direkt von Mastzellenleukämien.

Auch bei den Eosinophilen sind die Unterschiede zwischen einzelnen Berechnungen oft sehr bedeutend.

Unzweifelhaft sind derartige Schwankungen von funktionellen Differenzen in der Tätigkeit des myeloischen Systems abhängig, wobei wir aber noch durchaus nicht wissen, welches die Ursachen so erheblicher Veränderungen sind.

Sehr eigenartig ist auch ein Befund von Schleip (Atlas), Fig. 51, der einmal trotz 390 000 Leukocyten fast gar keine neutrophilen Myelocyten finden konnte, wohl aber zahlreiche eosinophile Myelocyten und viele Myeloblasten. Später, bei komplizierender Tuberkulose, erschienen neutrophile Myelocyten. Es sollte aber bei derartigen Beobachtungen eine Kontrolle

durch die Triacidfärbung vorgenommen werden, die besser als GIEMSA- und LEISHMAN-Färbungen neutrophile Granula hervorhebt.

Prinzipiell von hohem Interesse ist eine andere Veränderung. Ich sah wiederholt bei myeloischer Leukämie mit zuerst ganz typischem Blutbefund in den letzten Tagen vor dem Tode eine ganz enorme Zunahme der Myeloblasten (Myeloblasthämie), z. B. 54% von 268 000, ohne daß sonst im klinischen Bilde ein Wechsel eingetreten wäre, außer der evidenten Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Unzweifelhaft handelt es sich um eine agonale Erschöpfung der zellbildenden Gewebe, die lauter ganz unreife Gebilde ins Blut werfen. Verfolgt man nun die Myeloblastenzahlen bei myeloischen Leukämien genauer, so sieht man auch hier sehr erhebliche Variationen. Einzelne Fälle scheinen von vornherein als Myeloblastenleukämien zu verlaufen (siehe atypische und akute myeloische Leukämie); andere zeigen bei Verschlimmerungen sehr hohe Werte dieser unreifen Zellen. Ganz besonders interessant und beweisend ist eine Beobachtung von WARBURG.

Hier waren große Myeloblasten (bei wenig Myelocyten und fast fehlenden Mastzellen) so zahlreich gewesen, daß der Gedanke an akute lymphatische Leukämie sehr erwogen wurde. Unter Röntgentherapie und auffälliger Besserung (!) des Allgemeinbefindens verschwanden diese Myeloblasten bis auf 1,5%, während jetzt die Myelocyten zunahmen und die Mastzellen 8% erreichten.

Hier ist mit der Schärfe eines Experimentes bewiesen, daß das zahlreiche Vorkommen der Myeloblasten einen ganz besonders ungünstigen Typus der Organfunktion darstellt.

Die große Mehrzahl der akuten myeloischen Leukämien verläuft von vornherein als Myeloblasthämien und zeugt daher ebenfalls für die Richtigkeit der vorstehenden Auffassung. Bei großer Myeloblastenzahl sind immer alle Zwischenformen zu Myelocyten mit spärlichen und fast fehlenden Granula vorhanden. Ausgezeichnet zeigt dies Tafel 53 in SCHLEIPS Atlas.

Nun sind im Anschluß an zuerst erfolgreich mit Arsen oder Röntgenstrahlen behandelte ganz typische Leukämien wiederholt foudroyant verlaufende Rezidive aufgetreten (TÜRK 3 Beobachtungen, KÖNIGER, FLESCH, LOSSEN u. MORAWITZ), bei denen Lymphoidzellen das Blutbild beherrschten. Auch die Organe enthielten dann fast ausschließlich dieselben Zellen. Eine Erklärung dürfte nach den oben mitgeteilten Beobachtungen nicht schwer fallen. Es ist die enorme myeloische Zellwucherung fast ausschließlich nach dem Myeloblastentypus, dem unreifsten, indifferentesten Typus, verlaufen, wie dieser ausnahmslos nur bei Verschlimmerung oder bei primär sehr schweren Fällen, nie aber bei Besserungen beobachtet wird.

TÜRK denkt freilich an eine neu auftretende, gleichsam vikariierende, jetzt lymphatische Wucherung, so daß eine Lymphocytenleukämie die myeloische abgelöst hätte.

Ein solcher Wechsel scheint mir allerdings ausgeschlossen und könnte

nur durch histologische Beweisführung wahrscheinlich gemacht werden, die bisher aussteht; wohl aber zeigen die sonst ja auch bekannten Myeloblastenleukämien vollkommen den histologischen Typus echter myeloischer Erkrankung.

Besonders häufig sind Wechsel des Blutbefundes unter Einfluß von Arsenik und Röntgenstrahlen, sowie von Infektionskrankheiten, die als Komplikationen sich der Leukämie zugesellen.

Der Einfluss von Infektionskrankheiten und therapeutischen Eingriffen auf die Leukämie.

In dem langen Verlauf einer Leukämie können verschiedene Krankheiten als Komplikationen das ursprüngliche Leiden beeinflussen. Zwar wird das Zunehmen einer Lungentuberkulose oder das Einsetzen einer Nephritis unser Interesse nicht in besonderem Grade erwecken können, wohl aber das Bild, welches sich infolge von manchen Infektionskrankheiten vor unserem Auge entrollt. Man sieht nämlich nicht nur häufig das myeloische Blutbild an Intensität rapid abnehmen und sogar ganz verschwinden, sondern auch Milz und Lymphdrüsen gehen bedeutend zurück.

Dabei ergeben sich wichtige Unterschiede zwischen den beiden Leukämien. Bei der lymphatischen nimmt die Gesamtzahl der Lymphocyten mäßig oder auch erheblich ab, wohl nie aber verschwindet das lymphatische Bild. Sehr verschieden gestaltet sich dabei das Auftreten polymorphkerniger Zellen, indem es abhängig ist von dem Grade des Erhaltenseins myeloischer Bezirke. Wo solche bei der Sektion noch umfangreich waren, ist eine bestimmte Quote neutrophiler Zellen im Sinne einer Leukocytose aufgetreten und bestand z. B. eine Pneumonie (eig. B.) ausschließlich aus granulierten Zellen. Wo aber die Sektion keine Reste myeloischen Gewebes ergeben hat, da fand ich trotz schwerster Sepsis auch nicht eine einzige granulierte Zelle. Wenn Lymphocyten sich so einfach nach Bedarf in Granulocyten umwandeln können, wie einige Autoren behaupten, warum geschieht denn dies hier nicht, wo doch Grund genug dazu vorhanden wäre?

Anders bei myeloischer Leukämie! Hier ist ja das für entsprechende Reize empfängliche Gewebe nicht nur erhalten, sondern pathologisch enorm ausgedehnt vorhanden. Unter dem Einfluß von Infektionskrankheiten nimmt jetzt nicht nur die Gesamtleukocytenzahl ab, sondern das qualitative Blutbild ändert sich. Die Myelocyten werden spärlicher, der Prozentsatz der polymorphkernigen Neutrophilen steigt, und dies führt in der Mehrzahl der Fälle so weit, daß die Gesamtzahl ungefähr normal wird, oder eine neutrophile Leukocytose besteht, das leukämische Bild aber völlig oder nahezu völlig (noch einige Myelocyten) verschwunden ist.

Seltener tritt dabei eine wirkliche Besserung im Befinden der Patienten (RICHTER) ein; vielfach sterben sie, trotzdem die Leukämie, wie einige Autoren schreiben, „geheilt" ist. Stets aber erfolgt nach einigen Wochen eine allmähliche oder rapide Steigerung der Leukocyten unter völliger Wiederherstellung des leukämischen Blutbildes.

Derartige Erfahrungen sind besonders bei Erysipel (DOCK, ALLACIA, RICHTER, KRAUS), bei Eiterungen (NEUTRA, HEUCK), bei Influenza (H. F. MÜLLER, KÓVACS, DOCK), bei Sepsis (MÜLLER, FRÄNKEL, FRÖHLICH, KÖRMÖCZI, zahlr. eig. B.), bei Tuberkulose (QUINCKE, DOCK, BEITZKE, SCHLEIP, KAST, LICHTHEIM, JÜNGER, WEIL, STINTZING, FRANCKSEN, DE ROTH, BRÜCKMANN, LEHNDORFF und ZAK, THORSCH, SCHWARZ, REBITZER, HIRSCHFELD und TOBIAS usw.) bekannt geworden. Fast stets handelte es sich um rasch sich ausbreitende, gewöhnlich um miliare Tuberkulose.

80 Fälle von Komplikationen der Leukämie sind bei DOCK zusammengestellt, zahlreiche Beobachtungen auch bei NEUTRA, KÖRMÖCZI, KÓVACS.

Ganz ähnlich ist ferner der Einfluß der Tuberkulininjektionen (QUINCKE). So sah ich Heruntergehen der Leukocyten bis auf 4000.

In einzelnen, freilich nicht gerade zahlreichen Fällen hat man auch unter Arsenik Zurückgehen der Leukocytenzahl bis auf fast normale Werte gesehen. In einer eigenen Beobachtung sind infolge dieser Therapie die Myelocyten selten geworden.

Aber auch hier ist von eigentlicher Heilung keine Rede. Es handelt sich nur um Remission; gewöhnlich schon nach kürzerer Zeit schnellt die leukämische Überproduktion wieder in die Höhe, und mehrfach sind die Rezidive ganz besonders foudroyant und wie wir oben gesehen haben, unter schwerster atypischer Wucherung rasch letal verlaufen.

Prinzipiell identisch ist der Einfluß der Röntgenstrahlen auf die Leukämie. In den meisten Fällen tritt ziemlich bald erhebliche Abnahme der Leukocytenwerte und Verkleinerung der leukämischen Hyperplasien ein. In einer nicht gerade kleinen Zahl wurde sogar eine annähernd normale, ja selbst eine subnormale Leukocytenzahl erreicht. Besonders wichtig ist die Tatsache, daß auch hier eine weitgehende Besserung des Blutbildes in der Weise eintritt, daß die abnormen Leukocyten und die kernhaltigen Roten zurücktreten, selten aber ganz verschwinden. Gewöhnlich sind einige Myelocyten doch noch vorhanden.

Allein es unterliegt schon heute keinem Zweifel, daß auch mit Röntgenstrahlen keine definitive Heilung erreicht wird. Nach kürzerer oder längerer Zeit treten Rezidive auf, die in einzelnen Fällen wiederum bösartig verlaufen, wenn sie auch zumeist langsam auf der Bildfläche erscheinen. Indem ich in bezug auf diese Fragen auf den Abschnitt Therapie verweise, bleibt hier die theoretische Erklärung zur Besprechung übrig, wie man sich

den Einfluß der Infektionskrankeiten und der therapeutisch wirksamen Faktoren, Arsen und Röntgenstrahlen vorzustellen hat.

Zunächst ist ganz unzweifelhaft beim raschen Herabsinken der Leukocytenzahl eine stärkere Zerstörung von Leukocyten vorhanden. Dies wird bewiesen durch die anfänglich bedeutende Steigerung der U-Ausscheidung (FRÄNKEL für die Infektionskrankheiten; KÖNIGER, ROSENSTERN, STURSBERG, ROSENBERGER, LOSSEN und MORAWITZ für die Röntgenbeeinflussung). Allein damit ist die unzweifelhafte Besserung des qualitativen Blutbildes, die ich ja überall sehr hervorgehoben habe, nicht erklärt. Für diese muß unbedingt eine biologische Änderung der Funktion angenommen werden in dem Sinne, daß die Leukopoëse gehemmt und gleichzeitig weit mehr dem normalen Typus genähert wird. (Darüber und über sog. Röntgentoxine siehe S. 169.) Für diese schon aus der Morphologie mit Leichtigkeit nach biologischen Prinzipien abzuleitende Erklärung haben die Stoffwechseluntersuchungen der obengenannten Autoren ergeben, daß bei günstig beeinflußten Fällen tatsächlich eine weit geringere U-Ausscheidung so lange besteht, als ein Rezidiv ausbleibt. Damit ist die Zellhemmung meines Erachtens bewiesen. Dagegen bleibt die Ū-Ausscheidung hoch, wenn zwar die Leukocytenzahl abnimmt, aber das Befinden sich verschlechtert.

Literatur über Leukämie und komplizierende Krankheiten.

ALLACIA, Clinica Italiana 1902; Rf. Fol. haem. 1904. S. 26. — BEITZKE, I.-D. Kiel 1899. — BRÜCKMANN, Arbeiten Tübingen 1899. II. Bd. — DOCK, Americ. J. 1904. (Lit.!). — EISENLOHR, Virch. Arch. Bd. 73. 1878. — ELSNER and GROAT, Americ. J. 1901. — FRÄNKEL, Deutsch. m. W. 1895. — FRANCKSEN, I.-D. Göttingen 1892. — FRÖHLICH, Wien. med. W. 1893. — HEUCK, Virch. Arch. Bd. 78. — HIRSCHFELD u. TOBIAS, Deutsch. m. W. 1902. Nr. 6. — JÜNGER, Virch. Arch. Bd. 162. — KAST, Med. Klinik, Breslau. Bd. 18; Rf. Münch. m. W. 1902. S. 2093. — KÖRMÖCZI, Deutsch. m. W. 1899. — KÓVACS, Wien. kl. W. 1893. Nr. 39. — KRAUS, Prag. med. W. 1899. Nr. 41. — LEHNDORFF u. ZAK, Fol. haem. 1907. S. 636. — LICHTHEIM, Deutsch. m. W. 1897. V. B. S. 193. — MÜLLER, H. FR., Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 48 u. 50. — NEUTRA, Zeitschr. f. Heilk. 1903. Bd. 24. — QUINCKE, Deutsch. Arch. f. kl. Med. 1902. Bd. 74. — REBITZER, Prag. m. W. 1892. Nr. 31. — RICHTER, Charité-Ann. 1896. Bd. 21. — DE ROTH, I.-D. Genève 1895. — SCHLEIP, Atlas. — SCHWARZ, Wien. m. W. 1905. Nr. 9. — SCHUPFER, Berl. kl. therap. W. 1904. Nr. 40; Il Policlinico 1905. — STINTZING, Tagebl. Naturf.-V. Heidelberg 1889. S. 406. — STURMDORF, Americ. J. 1901. — THORSCH, Wien. kl. W. 1896. Nr. 20. — WEIL, Gaz. hebdom. 1900. Nr. 70.

Literatur über Leukämie und Röntgenstrahlen.

Die Zahl der Publikationen ist bereits eine so ungeheure, daß ich nur Hinweise auf die Literatur geben kann.

Siehe vor allem die Referate in den fol. haem. 1904—1907, ferner die Umfrage in der medizinischen Klinik 1905, Nr. 6—8, sodann die Sammelreferate von

DE LA CAMP, Therapie der Gegenwart. 1905. — SCHIRMER, Centralblatt der

Grenzgebiete. 1905 u. 1906. — Krause, Fortschritte auf d. Geb. d. Röntgenstrahlen. Bd. VIII. 1905. — Hirschfeld, Berl. kl. W. 1905. Nr. 4 u. 5. — Lefmann, Mediz. Klinik 1907. S. 963.

Theoretisch wichtige Arbeiten sind besonders

Arneth, Münch. m. W. 1905. Nr. 32 u. 1906, Nr. 22 u. a. a. O. — Beaujard, Thèse de Paris 1905. — Curschmann u. Gaupp, Münch. m. W. 1905. S. 2409. — Heineke, Mitteilungen Grenzgebiete. 1904. Bd. 14; Deutsch. Zeitschr. f. Chir. 1905. Bd. 78. — Milchner u. Mosse, Berl. kl. W. 1904. S. 49. — Klieneberger u. Zöppritz, Münch. m. W. 1906. Nr. 18 u. 19. — Königer, Deutsch. Arch. Bd. 87; Münch. m. W. 1905. Nr. 47. — Linser u. Helber, Deutsch. Arch. Bd. 83; Münch. m. W. 1905. Nr. 15. — Linser u. Sick, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 89. — Lossen u. Morawitz, Deutsch. Arch. Bd. 83. — Rosenberger, Münch. m. W. 1906. Nr. 5. — Rosenstern, Münch. m. W. 1906. Nr. 21 u. 22. — Stursberg, Med. Klinik 1906. Nr. 8. — Warburg, Med. Verein Köln; Ref. Münch. m. W. 1906. S. 1493.

Stoffwechsel der myeloischen Leukämie.

Es hat bei der Schilderung der Stoffwechseluntersuchungen keinen Wert, diejenigen Angaben hier zu reproduzieren, die nach älteren und nach nicht einwandfreien Methoden gewonnen worden sind. Nur dasjenige, was vor der Kritik standhält, verdient hier als Fazit wiedergegeben zu werden. Im wesentlichen folge ich den kritischen Ausführungen von Strauss in Noordens Handbuch, auf die ich zum genaueren Studium verweise.

Bereits habe ich oben darauf aufmerksam gemacht, daß es eine Zeit gab, in der man aus dem Befunde von Hypoxanthin und anderen als Milzstoffe gedeuteten Körpern im Harne nicht nur eine chemische Diagnose der Leukämie stellten wollte, sondern in der man auch sofort den Ursprung der Krankheit aus der Milz zu beweisen glaubte (Mosler). Salkowski hat diese Bestrebungen als irrige nachgeweisen, indem er das Vorkommen von Hypoxanthin in allen Urinen feststellte.

Dagegen haben die neueren Untersuchungen doch so weit den Forschungen der älteren Autoren recht gegeben, als eine Steigerung der Xanthinbasen in den meisten Fällen vorhanden ist.

Die Werte für die Harnsäure, welche ein ganz besonderes Interesse haben müssen, seitdem die Beziehungen zwischen Ū und dem Nucleinzerfall bekannt sind, wurden in der Tat häufig vermehrt gefunden, aber vielfach auch innerhalb normaler Grenzen. Eine volle Parallele zwischen Ū und Leukocytenzahl besteht nicht, ist indessen von vornherein aus den verschiedensten Gründen auch nicht zu erwarten. Besonders starke Vermehrungen sind bei chronisch myeloischer Leukämie präagonal getroffen worden. Vielfach ist auch Urolithiasis, dagegen bisher nur 2—3 mal Gicht bei myeloischer Leukämie konstatiert worden.

Entgegen früheren Ansichten kann der Leukämiker mit der Nahrung eingeführte Xanthinkörper vollständig zerstören (Bondzynski und Gott-

LIEB, SCHMID, GALDI) und scheint der Abbau der zerfallenden Nucleinsubstanzen über die Purinkörper hinaus hauptsächlich präagonal zu leiden.

Auch die Ausscheidung von größeren Mengen von Phosphorsäure, die ihren Ursprung wohl gleichfalls im Untergang von Nucleinsubstanzen haben, finden sich erst bei den schweren Fällen von Leukämie.

Die Steigerung der Eiweißzersetzung ist in unkomplizierten Fällen chronisch myeloischer Leukämie nicht bedeutend. Nach STRAUSS sind gewisse Schwankungen schon von Funktionsstörungen der Nieren und des Verdauungskanales abhängig, und man hat also nicht immer sofort an Gifte zu denken.

Die Magenfunktionen und die Resorptionsverhältnisse erweisen sich in vielen Fällen von myeloischer chronischer Leukämie als normal; ebensowenig findet sich eine Vermehrung des Indicans und der Ätherschwefelsäuren, so daß vermehrte Zersetzungsprozesse nicht anzunehmen sind.

Literatur über den Stoffwechsel bei Leukämie siehe STRAUSS in Noordens Pathologie des Stoffwechsels. Für die Verhältnisse des Stoffwechsels bei Röntgentherapie der Leukämie siehe S. 347.

DIAGNOSE DER LEUKÄMIE.

Die chronisch myeloische Leukämie ist leicht zu erkennen, weil die Untersuchung des Patienten stets eine erhebliche Milzvergrößerung[1] ergibt und damit, man darf wohl heute sagen, ganz selbstverständlich eine Blutuntersuchung als nötig erachtet wird, die nicht lange Zweifel bestehen läßt. Nach dem Aussehen oder den Klagen des Kranken freilich läßt sich nie eine Diagnose stellen; auch nicht aus dem Vorhandensein eines großen Milztumors, sondern einzig und allein der Blutbefund ist entscheidend.

Bei relativ kleinen Milztumoren sah ich mehrfach, daß ein Magencarcinom diagnostiziert wurde. Bei oberflächlicher Untersuchung wird natürlich auch eine Leukämie verkannt, besonders im Anfang des Bestehens. Diagnostisch interessant sind jene, Seite 339, erwähnten Krankheitsfälle.

Die Kriterien für die Diagnose der Leukämie aus dem Blutbefund sind oben eingehend geschildert worden. Das wichtigste ist neben der Vermehrung der Leukocyten das Auftreten von Knockenmarkselementen in erheblicher Zahl und in verschiedenen Arten.

Dennoch gibt es einige Spezialfälle, in denen die Diagnose sehr ernsthaften Schwierigkeiten begegnet.

1. Hohe Leukocytosen können z. B. bei Kindern mehrere Prozente von Myelocyten (10% bei Diphtherie nach ENGEL) aufweisen, doch ist das

[1] Kaum palpable Milz nur in dem Frühfall von STUDER.

hochgradigste Vorherrschen polymorphkerniger Neutrophiler, das Fehlen der Eosinophilen und Mastzellen und gewöhnlich auch das klinische Bild nicht für Leukämie zu verwerten.

2. Granulomatöse Pseudoleukämien täuschen mitunter nicht nur durch Milz- und Lymphdrüsenvergrößerung, sondern auch durch Leukocytose über 60 000, durch mehrere Prozente von Myelocyten und Eosinophilen, ernstlich Leukämie vor; indessen ist auch hier das exquisite Dominieren gewöhnlicher Neutrophiler wegleitend für die Erkennung, daß Leukocytose vorliegt. Immerhin muß man durchaus zugeben, daß unter Umständen auch bei Leukämie, freilich wohl stets nur vorübergehend und unter besonderen Verhältnissen, ähnliche Blutbilder vorkommen, zumal auch kernhaltige Rote diesen Formen der Pseudoleukämie keineswegs fehlen.

3. Die Anaemia pseudoleucaemica infantum bietet gleichfalls ganz täuschende Blutbilder mit reichlich Myelocyten und Erythroblasten. Zudem ist das klinische Bild völlig gleich und sogar der histologische Befund nur quantitativ verschieden. Es handelt sich hier aber um eine Krankheit des frühesten Kindesalters (gewöhnlich nur im ersten und zweiten Lebensjahr oder doch immer dann entstanden). In dieser Jugend ist myeloische Leukämie bisher nie beobachtet worden. Außerdem ist die Gesamtzahl der Leukocyten doch immer eine mäßige und dürfte nur selten und nie konstant 50 000 erreichen.

4. Maligne Tumoren, die Metastasen ins Knochenmark setzen, verursachen ansehnliche Leukocytosen mit hohen Prozentsätzen von Myelocyten (eig. B. 10%! Kurpjuweit bis 17%), dabei sind Eosinophile nicht selten und Erythroblasten direkt häufig. Eine besonders hochgradige Knochenmarksreaktion bei metastatischer Carcinose wird demnächst von Wolfer aus der Sahlischen Klinik mitgeteilt. Hier waren außer enormen Mengen von Erythroblasten Myeloblasten und alle Entwicklungsformen zu Myelocyten zahlreich, so daß ich bei Einsicht der Präparate sofort die Diagnose Carcinose des Knochenmarkes stellte. Einzig die Tatsache, daß wohl Gesamtzahlen über 60 000 Leukocyten selbst im ganzen Verlauf nie erreicht werden, spricht gegen Leukämie, bevor die Sektion Aufklärung schafft; denn öfters handelt es sich um latente Carcinome. Freilich wird eine eingehende Anamnese und Untersuchung im Verein mit dem Blutbild den Erfahrenen meist rasch zur richtigen Diagnose leiten.

5. Schwere Anämie, kompliziert mit Sepsis, kann starke Leukocytose und sehr hohe Myelocytenwerte (25% in eig. B.) zur Bebachtung bringen. Freilich fehlen hier Eosinophile und Mastzellen.

So sehen wir, daß sogar das qualitative Blutbild bei Leukocytenzahlen unter 80 000 bei verschiedenen Affektionen der myeloischen Leukämie äußerst nahe, ja ihr gleich kommt, wenn man bedenkt, daß selbst zunächst

völlig typische Leukämien atypisch werden können, und dann ganz besonders die Eosinophilen und Mastzellen verlieren (vgl. HIRSCHFELD und den Abschnitt: Atypische Leukämien).

Da nun gerade unter dem Einfluß von (mitunter latenten) septischen Affektionen, sodann unter Arsen und Röntgenstrahlen die Leukämien ebenfalls nur noch mäßige, submyelämische Werte aufweisen, so gibt es eigentlich gar keine prinzipielle Grenze.

Daraus erkennt man zweierlei; erstens, wie sehr zum Wesen der Leukämie die hochgradige Leukocytenvermehrung gehört (Hyperaktivität des myeloischen Gewebes), zweitens, daß auch die myeloische Leukämie, wenigstens in ihren Symptomen, nicht so ganz isoliert von anderen Erkrankungen absteht. Jedenfalls fordern uns solche Erfahrungen ganz ernstlich auf, bei geringer absoluter Leukocytenzahl nicht lediglich nach dem qualitativen Blutbilde, oder gar etwa nur nach einer einzigen Untersuchung schon Leukämie zu diagnostizieren. Die Diagnose einer atypischen Leukämie darf daher nur nach längerer Beobachtung und eingehendster histologischer Untersuchung gestellt werden. Auch der Begriff Leukanämie, der solche schwere Anämien mit reichlich Myelocyten als etwas Besonderes herausheben soll, ist meines Erachtens wieder fallen zu lassen, weil er Verwirrung stiftet; und sicherlich liegt hier keine Kombination von (atypischer) Leukämie und Anämie vor. Man muß sich ernstlich davor hüten, in zahlreicheren Myelocyten, namentlich bei schweren Anämien, schon etwas ganz Abnormes zu sehen und darauf mit der Konstruktion neuer Krankheitsbilder oder mit höchst ungünstigen Prognosen zu reagieren. Sobald einmal funktionelle biologische Gesichtspunkte mehr Eingang in die Hämatologie gefunden haben, wird man sich über derartige biologische Modifikationen auch nicht so entsetzen.

Diese Auffassung, bereits Seite 299 deutlich genug formuliert, hat inzwischen eine glänzende Bestätigung durch 2 Beobachtungen von MORAWITZ gefunden.

M. sah bei akuter, wohl hämolytischer, schwerer Anämie mit zahlreichen Normo- und Megaloblasten hohe Myelocytenwerte (13 ½% neutrophile, 1 ½% eosinophile) bei 4000 Leukocyten, und dennoch erfolgte rasche Genesung. Bei einem zweiten Falle entwickelte sich bei nekrotischer Angina rasch eine schwere Anämie, die aber weit länger anhielt und enorme Massen von Normoblasten (bis 24 500) und Megaloblasten (bis 2500) im Blute auftauchen ließ. Hier erreichten neutrophile Myelocyten 20% von 22 100 Weißen und eosinophile Myelocyten zeitweise auch 1%. Nach Bluttransfusion erhebliche Besserung, die später zu normalem Blutbilde führte.

Unzweifelhaft ist auch hier von Leukämie keine Rede, sondern es handelt sich nur um hochgradige Alteration der Knochenmarksfunktion, wie ich solche S. 277 und 278 sub 4 und 5 erwähnt und selbst auch beobachtet habe. Sehr interessant ist auch die Beobachtung von SIMON (Americ. J. 1906), Knochenbruch, Kokkeninfektion 50 000 L., Myelocyten 15 + 1,2%. Mastz. 17 ½% !! 5 ½% Erythroblasten. Mit Amputation Heilung und normales Blutbild. Ähnlich der Fall TEETER, siehe S. 362.

Prognose und Therapie.

Über die Prognose der myeloischen Leukämie im allgemeinen habe ich dem Vorstehenden nichts mehr hinzuzufügen. Für den speziellen Fall sind allgemein klinische Erwägungen maßgebend. Je mehr kachektische Symptome vorhanden sind (Abmagerung, Ödeme, Verfall der Kräfte, Dyspnoe usw.), desto schwerer wird man den Fall beurteilen. Immerhin ist heute zu berücksichtigen, daß auch scheinbar ganz hoffnungslose Erkrankungen unter Röntgenstrahlen weitgehend gebessert werden können, und seit Einführung dieser Therapie die Lebensdauer der Patienten entschieden eine längere wird.

Prognostische Schlüsse aus dem Blutbefund dürfen nur nach längerer Beobachtung und auch dann nur mit Vorsicht gezogen werden. Am ungünstigsten ist eine fortschreitende Anämie, sowie jeder starke Grad von Blutarmut. Auch sehr hohe Lymphocytenzahlen sind ernst aufzufassen. Niedrige Werte sind nur dann günstig, wenn die Ū-Mengen, also auch der Zellzerfall und die Neubildung gering sind. Hohe Ū-Werte bei kleiner Leukocytenzahl sind prognostisch schlecht; sie beweisen starken Zelluntergang bei starker Neubildung oder starkem Zerfall der Körperzellen überhaupt.

Das Hinzutreten von Infektionskrankheiten ist prognostisch nicht leicht zu nehmen; denn viele Patienten sterben rasch. Gerade heute, wo wir eine ähnliche Hemmung der Cytogenese mit Röntgenstrahlen in gewollter Dosierung und unter steter Kontrolle durchführen können, muß uns diese rapide Änderung in der Funktion des myeloischen Gewebes, der wir machtlos zusehen müssen, durchaus nicht erwünscht erscheinen.

Die Therapie muß eine allgemeine und eine spezielle sein. Vorgeschrittene Fälle werden oft schon durch Bettruhe und gute Diät günstig beeinflußt. Die Fortsetzung der Arbeit ist solchen Patienten ernstlich zu untersagen, während man bei initialen Erkrankungen auf diese Forderung um so eher verzichten wird, als der Kranke ihr so gut wie immer doch nicht nachkommt und tatsächlich die Röntgentherapie in Frühstadien sehr wohl allein einen gewaltigen Umschwung herbeiführt.

Medikamente sind in früherer Zeit in großer Zahl versucht worden. Mit Ausnahme des Arsens haben sich alle als erfolglos erwiesen. Am meisten bewährt hat sich die interne Verabreichung der Fowlerschen Lösung etwa nach folgendem Rezept:

Liq. Kal. arsenic. Fowleri,
Aq. amygdal. amar. āā 10,0,
MDS. 3mal tägl. 2 Tropfen, allmählich steigend bis 3mal 20 und 40 Tropfen.

Das Wichtigste ist die Fortsetzung der Arsentherapie viele Monate lang. Für subcutane Injektionen ist die S. 287 empfohlene Lösung wohl die geeignetste.

Das von QUINCKE empfohlene Tuberkulin würde ich nie mehr versuchen. Trotzdem ich in einem Falle nur Bruchteile eines Zehntelmilligramms verwendet habe, trat eine foudroyant fortschreitende Verschlimmerung unter Leukocytensturz und Verkleinerung der Milz auf; sehr rasch Exitus letalis.

Die meisten Autoren (schon FRÄNKEL) halten eine rapide Abnahme der Leukocyten für gefährlich und nehmen bei den schweren Störungen des Allgemeinbefindens eine Fermentintoxikation an.

Die Versuche, durch Milzexstirpation das Leiden zu heilen, sind als grobe Verirrungen und als völliges Verkennen des Wesens der Leukämie aufs schärfste zu verurteilen. Fast alle Patienten überleben den Eingriff nur wenige Stunden (siehe Lit. bei LINDNER, Deutsch. Arch. f. klin. M. Bd. 85. 1905). Direkt strafbar ist es, wenn Milztumoren ohne vorhergehende genaue Blutuntersuchung exstirpiert werden.

Ohne alle Frage ist heute die Röntgenbestrahlung weitaus die erfolgreichste Behandlung der Leukämie. Sie wurde im Jahre 1902 nahezu gleichzeitig von mehreren amerikanischen Ärzten empirisch als wirksam gefunden, und besonderes Aufsehen hat die Mitteilung SENNs gemacht, die von einem außerordentlichen Erfolge sprach. Auch dieser Patient ist indessen später gestorben.

Die Technik der Bestrahlung wird sehr verschieden durchgeführt, ohne daß die Erfolge deshalb weit divergieren. Vor allem wichtig ist die Benutzung mittelharter Röhren und die Vermeidung von Hautverbrennungen. Es ist nötig, daß der Minimalabstand zwischen Röhrenoberfläche und Körper 40 cm beträgt.

Am erfolgreichsten ist die Bestrahlung der Milz. Sie darf aber wegen der Gefahr der Dermatitis nur kürzere Zeit mehrmals nacheinander durchgeführt werden. In der Zwischenzeit werden Lymphdrüsengruppen oder die Extremitätenknochen bestrahlt. Wahrscheinlich ist indessen die direkte Strahlenwirkung auf das Knochenmark wegen der schützenden knöchernen Hülle eine geringere, und es wird ja ein Einfluß auf die Zellbildung auch indirekt (siehe Frage des Röntgentoxins) erzielt.

Die Röntgentherapie darf nur unter steter sorgfältiger Kontrolle des allgemeinen klinischen Bildes und des Blutbefundes durchgeführt werden; denn so segensreich diese Behandlung im allgemeinen wirkt, so gibt es doch Beobachtungen, in denen eine ganz rapide Verschlimmerung und der Tod eingetreten ist (fremde u. eig. B.). Auch hier dürfte es sich, wie in den oben zitierten Beobachtungen (Tuberkulin, Infektionskrankheiten), um allzu rapiden Untergang der Neubildungen und um die Entstehung einer Fermentintoxikation handeln.

Die Radiotherapie soll sofort unterbrochen werden, wenn das Allgemeinbefinden des Patienten schlechter wird, wenn höhere Fieber, Durchfälle, Kraftlosigkeit zur Beobachtung kommen. Im Blutbefund findet man alsdann einen zu raschen Abfall der Leukocyten, und als das Wichtigste eine Abnahme des Hämoglobins und der roten Blutkörperchen. Es ist charakteristisch für günstige Beeinflussung der Krankheit, daß oft zuerst die Anämie gebessert wird, daß Appetit und subjektives Wohlbefinden schon dann auftreten, wenn die Abnahme der Leukocyten gering ist oder noch ganz fehlt. Die Dosisung der Röntgenstrahlen durch Quantimeter ist nicht zuverlässig genug, da individuelle Momente des Patienten sicher eine erhebliche Rolle spielen. Daher ist die Beurteilung nach dem klinischen Bilde entschieden vorzuziehen.

Es empfiehlt sich, neben der Röntgentherapie die Arsenmedikation fortzusetzen. Die Bestrahlung wird am richtigsten in Perioden durchgeführt und es soll mit neuer radiotherapeutischer Behandlung nicht gewartet werden, bis das Rezidiv bereits weit vorgeschritten ist.

Der Erfolg dieser Behandlung ist unverkennbar. Einer meiner Patienten, der 1903 trotz Arsen bereits so kachektisch war, daß ich nach früheren Erfahrungen nur noch ganz kurze Lebensdauer vorausgesagt hätte, wurde unter Bestrahlung rasch bedeutend gebessert, wieder arbeitsfähig, ist auch heute nach 4 Jahren noch am Leben und geht seinem Berufe als Landwirt nach.

Auch die Rezidive werden meist günstig beinflußt; aber je länger die Erkrankung dauert, desto refraktärer verhält sie sich gewöhnlich gegenüber den Röntgenstrahlen. Immerhin ist nach aller Erfahrung eine wirkliche Heilung nie zu erwarten, wenn auch unzweifelhaft das Leben auf Jahre hinaus verlängert werden kann.

Pathologische Anatomie.

Der Sektionsbefund der chronisch myeloischen Leukämie weicht erheblich von demjenigen der Lymphämien ab. Einmal sind Lymphdrüsenschwellungen fast immer viel geringer und viel weniger ausgebreitet, und vor allem fehlen jene dort so außerordentlich zahlreichen Infiltrate in die Schleimhäute, die serösen Häute und die tumorähnlichen Bildungen in den Organen.

Zunächst fällt gerade hier das Blut der Leiche sehr in die Augen. Es bildet vielfach grünlich-weißliche Gerinnsel, ist schmierig, eiterähnlich, so daß Virchow aus diesem Befunde den Namen „weißes Blut" für die Krankheit gebildet hat, und das Eiterähnliche die früheren Pathologen zur Diagnose Pyämie verleitete. In anderen Fällen sieht das Leichen-

blut braunrot, kirschfarben oder schokoladefarben aus. Nach längerem Stehen scheiden sich Charcot-Neumannsche Krystalle in großer Zahl aus.

Die Petechien in den Organen sind zwar oft vorhanden, seltener aber zahlreich und sehr verbreitet. Die Milz fällt durch enorme Größe auf. Perisplenitische Verdickungen und Verwachsungen sind häufig, das Gewicht der Milz kann 10 Kilo erreichen. Auf dem Schnitt sind große Infarkte gewöhnlich zu finden. Die Schnittfläche ist graurot oder tiefrot. Follikel sind zumeist gar nicht oder nur andeutungsweise zu erkennen (eig. B., Lazarus, Borissowa, Hindenburg, Neumann, K. Ziegler); wenige Autoren (Reckzeh, van der Wey) geben Vergrößerung an. Dagegen ist das Bindegewebe stark vermehrt und bei ganz chronischen Fällen kann es sich um bedeutende Induration handeln.

Auch die Leber ist erheblich vergrößert. Auf dem Schnitt werden interstitielle Knötchen und Streifen, die bei der chronisch lymphatischen Leukämie so regelmäßig und so typisch vorkommen, meist makroskopisch vollkommen vermißt (Hindenburg, Waldeyer u. 6 eig. B.), und ist die acinöse Zeichnung undeutlich oder nur durch Fettleber deutlich. Entschieden seltener und immer viel geringgradiger ist eine Andeutung interstitieller Leukombildung entstanden. (Ob makroskopisch sichtbar?)

Sternberg macht keine eigenen Angaben, Erich Meyer und Heineke geben nur mikroskopische Befunde.

Die Lymphdrüsen lassen, wenn Vergrößerungen bestehen, ein weiches, markiges Gewebe erkennen. Dasselbe sah in meinen Beobachtungen, wenn myeloische Umwandlung vorlag, graurot, oder auch graugelblich aus. Heuck erwähnt gelbliche, van der Wey gelbweiße Lymphdrüsenschnittfläche.

Unzweifelhaft sind die Balgfollikel der Zunge, die Tonsillen, die Follikel im Darm nahezu immer geringfügig oder garnicht vergrößert. Leukämische Schwellung im Larynx ist bisher bloß von Hirschlaff mitgeteilt worden.

Endokarditische Auflagerungen habe ich wiederholt gesehen.

Die Nieren sind in der Regel völlig frei von makroskopisch sichtbaren Infiltraten.

Das Aussehen des Knochenmarkes beschrieb zuerst Neumann und schilderte dasselbe in allen Fällen als „pyoid, eitergelb". Diese Angaben sind in der Literatur überall abgeschrieben, und gewöhnlich wird dieser Befund als typisch für myeloische Leukämie hingestellt. In eig. B. habe ich natürlich dieses resedafarbene Aussehen auch gefunden, aber mehrfach trotz typischer chron. myel. Leukämie auch andere ganz abweichende Bilder notiert, z. B. dunkelgraurot und blaßrot in allen Knochen, genau wie bei Lymphämien, so daß also der Neumannsche Befund des pyoiden Charakters keineswegs konstant ist. Hindenburg bezeichnet das Mark als graurötlich, Reckzeh als blaßgraurot, van der Wey als graurosa.

Aus dem Knochenmark wie auch aus allen anderen myeloischen Bildungen sind Charcot-Neumannsche Krystalle in Menge zu gewinnen.

Von anderen Sektionsbefunden sind etwa noch hervorzuheben Blutungen ins innere Ohr und ins Auge.

Hirschlaff erwähnt kleine myeloische Knoten im Peritoneum und eine Infiltration des Netzes, das so dick wie Pankreas erschien.

Histologische Verhältnisse.

Nach den neuen Schnittfärbungen zeigt sich in eig. B. die Milz in ein vollkommen myeloisches Gewebe mit viel Myelocyten verwandelt, in dem Follikel bald gar nicht, bald nur in kümmerlichen Resten vorhanden sind. Alsdann ergibt sich, daß das myeloische Gewebe vom Rande her die Follikel infiltriert und erdrückt. Von Umwandlung der Lymphocyten in myeloische Zellen ist keine Rede. Sehr häufig ist Induration des Bindegewebes vorhanden, oft enorm. Ebenso lauten die Angaben von Meyer und Heineke, Banti. Sternberg gibt auch die Vergrößerung der Follikel an, deren Grenze aber häufig verwischt sei. Follikelhyperplasien habe ich indessen stets vermißt, ebenso Bezançon et Labbé, Meyer-Heineke und Ziegler. Hindenburg, der Follikel makroskopisch als vergrößert angibt, fand mikroskopisch gar keine! Ähnliche Erfahrungen habe ich mehrfach gemacht.

Mithin handelt es sich um enorme Wucherung von Myeloidgewebe in der Pulpa, während das lymphatische System passiv bleibt oder untergeht.

In der Leber sind alle Capillaren des Acinus enorm erweitert, ein mächtiger myeloischer Zellstaat wuchert und komprimiert die Leberzellbalken, stellenweise bis zur fast völligen Atrophie.

Interstitiell sehe ich in manchen Fällen absolut keine Infiltrate; in anderen liegen streifenförmige myeloische Zellhaufen den Gefäßen an; niemals entstehen rundliche lymphomartige Bildungen wie bei Lymphämie. Gewöhnlich sind die Gallengänge und Gefäße nicht vollkommen eingescheidet.

Die Befunde von Sternberg, Meyer-Heineke und Ziegler lauten gleich, nur haben die beiden ersteren Forscher auch breitere streifenförmige Formationen, indessen nie lymphomartige Bildungen gesehen.

Die Lymphdrüsen ergeben eine starke myeloische Wucherung in den centralen Sinus und im Gebiet der Markstränge; dadurch werden die nicht vergrößerten Follikel infiltriert, verdrängt und komprimiert. Manche Lymphdrüsen werden vollkommen myeloisch, ohne jede Spur lymphatischer Bildungen. Beim gleichen Fall ergeben andere Lymphdrüsen neben centraler myeloischer Umwandlung starke periphere Lymphocytenwucherung. Aus den nur noch undeutlichen Follikeln hat sich eine geschlossene rein

lymphatische Formation gebildet. Prinzipiell identisch sind die Schilderungen von ERICH MEYER und HEINEKE und ZIEGLER, während STERNBERG auch vergrößerte Follikel erwähnt. Dies dürfte ein Vorstadium der von mir gesehenen diffusen lymphatischen Wucherung sein.

In den Nieren können myeloische Formationen fehlen oder in kleinen Streifen anwesend sein. Im Darm vermißte ich bisher myeloische Bildungen und traf die Lymphfollikel völlig normal.

Adventitielle Myelocytenbildungen kann man mehr oder weniger hochgradig in den verschiedensten Organen, selbst im normalen Fettgewebe antreffen.

Das Knochenmark ist außerordentlich zellreich und enthält in Menge alle Gebilde des myeloischen Gewebes. Das Reticulum ist oft spärlich. Die Mengenverhältnisse der einzelnen Zellarten sind sehr schwankende; gewöhnlich dominieren die neutrophilen Myelocyten, selten die eosinophilen, oft die Myeloblasten.

Als Zeichen der starken Wucherung sind viele Gefäßwände von myeloischen Zellen infiltriert, so daß Blut und Markgewebe oft nur durch dünne Endothelschichten getrennt sind. BANTI erwähnt auch das Übergreifen myeloischer Bildungen aufs Periost und auf das extrakapsuläre Bindegewebe der Lymphdrüsen (ebenso eig. B.).

Aus all diesen genaueren histologischen Untersuchungen, denen diejenigen von HINDENBURG aus früherer Zeit hinzugefügt werden dürfen, ergibt sich ein **scharfer Gegensatz in den Organveränderungen zwischen myeloischer und lymphatischer Leukämie.** Nicht allein die wuchernde Zellart, sondern schon die Entwicklung und Lokalisation der beiden Gewebswucherungen ist so prinzipiell verschieden, daß wir daraufhin allein schon berechtigt wären, eine scharfe Trennung der Leukämien durchzuführen (siehe bei MEYER u. HEINEKE). (Eingehende Erörterung der Frage mit Berücksichtigung der Literatur bei FABIAN, NAEGELI und SCHATILOFF, Virch. Arch. 1908.)

Wenn ich ab und zu an einzelnen Orten, nicht generalisiert, tatsächlich auch eine lymphatische Überproduktion gefunden habe, so dürfte die natürlichste Erklärung dafür die sein, daß das an vielen Stellen verdrängte lymphatische Gewebe anderswo stärkere Lymphopoëse einleitet, genau wie bei Lymphämie das verdrängte myeloische Gewebe adventitielle vikariierende Lager bildet.

Literatur der chronisch myeloischen Leukämie.[1]

ARNSPERGER, Münch. m. W. 1905. Nr. 1. — BAETZNER, I.-D. München 1903. — BANTI, Zieglers Centralbl. 1904. Nr. 1. — BERGHINZ, Paediatria 1904, 1905. — BLUM,

[1] Zahlreiche mehr oder weniger genau mitgeteilte Beobachtungen findet man in der Literatur über Leukämie und Röntgenstrahlen, siehe S. 347. Hier beschränke ich mich auf den Hinweis von genauer studierten, interessanten oder theoretisch wichtigen Angaben.

Rf. Münch. m. W. 1906. S. 1047. — Bondi, Prag. m. W. 1901. Nr. 26. — Borissowa, Virch. Arch. Bd. 172. 1903. II. Fall. — Campbell, Lancet 1906. Mai. — Cassel, Berlin. kl. W. 1898. Nr. 4. — Debove, Arch. génér. de méd. 1903. Nr. 29. — Ducati, Rf. Fol. haem. 1906. S. 506. — Ebstein, Virch. Arch. Bd. 154. — Eisenlohr, Virch. Arch. Bd. 73. — Eisenstädter, Wien. m. W. 1907. S. 742. — Falconer, Lancet 1906. 12. V. — Ferrarini, Il Morgagni 1905; Rf. Fol. haem. 1906. S. 504. — Fischer Virch. Arch. Bd. 175. 1904. — Fleischer u. Penzoldt, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 26. 1880. — Gunkel, Americ. Medicine 1906. 6. I. — Heuck, Virch. Arch. Bd. 78. — Hindenburg, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 54. 1895; I.-D. Jena 1894. — Hirschfeld u. Tobias, Deutsch. m. W. 1902. Nr. 6. — Hirschlaff, Deutsch. m. W. 1899. — Hutchinson, Lancet 1904. — Jousset, Arch. de méd. exp. 1905. Bd. 17; Soc. méd. des hôp.; Rf. Fol. haem. 1906. S. 485. — Königer, Deutsch. Arch. f. kl. M. 1906. Bd. 87. — Lazarus, in Nothn. Samml. — Ledingham and Kerron, Lancet 1905. — Lehndorff u. Zak, Fol. haem. 1907. S. 636. — Lindner, Deutsch. Arch. f. kl. M. 1905. Bd. 85. — Litten, Berl. kl. W. 1904 u. Nothn. Sammlung. — Meisenburg, Münch. m. W. 1901. S. 853. — Meyer u. Heineke, Deutsch. Arch. Bd. 88. 1907. — Milchner, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 37. 1899. — Minkowski, Kongr. f. inn. Med. 1899. — Mosler, Monographie Berlin 1872 (ältere Literatur!); Deutsch. Arch. Bd. 24. — Neumann, Arch. d. Heilk. Bd. 11. 1870; Berl. kl. W. 1878 u. 1880. — Paschen, Rf. Münch. m. W. 1902. S. 1069. Gichtfrage. — Plehn, Deutsch. m. W. 1906; Rf. Münch. m. W. 1904. S. 90. (Remission!) — Ponfick, Virch. Arch. Bd. 67. Knochenmark. — Reckzeh, Zeitschr. f. kl. M. 1903. Bd. 50. — Le Serrec de Kervily, Thèse Paris 1905. — Schleip, Atlas. — Schneiter, I.-D. Zürich 1907. — Sticker, Zeitschr. f. kl. M. 1888. Bd. 14. — Studer, Korr. f. Schweiz. Ärzte 1906. Frühstadium! — Türk, Kongr. f. inn. M. 1900. S. 251 u. 1906. — Waldeyer, Virch. Arch. Bd. 35. — Van der Wey, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 57. — Ziegler, Histogenese. Jena 1906.

Die akute myeloische Leukämie (Myeloblastenleukämie).

Bis vor kurzer Zeit galten alle akuten Leukämien als lymphatische; jetzt weiß man, daß auch myeloische sehr akut verlaufen und dabei stets starke Atypien in der Cytogenese aufweisen. Für die Gewißheit, daß eine myeloische Leukämie akut verlaufen ist, müßte natürlich verlangt werden, daß zuerst ein aleukämisches oder doch subleukämisches Stadium konstatiert wäre. Diesem Postulate genügen freilich nur die Beobachtungen von Billings und Capps, Mager und Sternberg, Hirschfeld und Alexander, und Naegeli. Es ist nämlich sehr zu berücksichtigen, daß eine ganz chronische Leukämie durch Milzinfarkt (eig. B.) oder septische Komplikation (eig. B.) scheinbar äußerst akut einsetzen kann, aber unzweifelhaft schon lange bestanden hat. Auch ist ein akuter Todesfall nach kurzer klinischer Beobachtung an sich allein nicht beweisend; so ist eine Beobachtung von Falconer nahezu gewiß keine eigentliche akute Leukämie, sondern ein kurzer Verlauf infolge interkurrenter Apoplexie.

Schon aus diesem Grunde sind alle Fälle ohne Sektion (Billings und Capps, Sabrazès beide, Grawitz) nicht ganz einwandfrei. Ja die Sektion

allein sollte eigentlich dem strengen Kritiker noch nicht genügen. Es müßte außerdem, besonders bei submyeloischen Affektionen, auch histologisch nach modernen Schnittfärbungen der myeloische Charakter der Leukämie bewiesen werden; denn die meisten dieser akuten myeloischen Erkrankungen verlaufen unter einem Blutbilde, das noch vor wenig Jahren allgemein als Lymphämie angesprochen worden ist.

Gerade diese hochgradige Zellatypie bildet anderseits wiederum das wichtigste Argument dafür, daß wirklich eine stürmische myeloische Affektion vorgelegen hat, so daß man allen Fällen ohne diesen Befund nicht so recht trauen kann.

Bei so strenger Kritik bleiben freilich nur wenige Beobachtungen übrig. Aber ich kann nicht anders vorgehen. Wäre z. B. der S. 351 erwähnte Fall von Morawitz gestorben infolge irgend einer Komplikation, so hätte wohl fast niemand wegen des klinischen und hämatologischen Bildes (20% Myelocyten!) die Diagnose akute Myelämie abgelehnt; weil aber die Affektion in Heilung überging, so hat es sich unzweifelhaft um Anämie und ungewöhnlich hochgradige Reaktion des Knochenmarkes gehandelt. In diese Kategorie schwerer Anämie gehören z. B. wohl die Beobachtungen von Elder und Fowler (Leukocytenzahl gering, histologisch zu ungenau!), Arneth-Leube, Kerschensteiner und ähnliche sog. Leukanämien. Selbst myeloische Umwandlung in den Organen ist entschieden noch nicht beweisend, da auch bei schweren Anämien solche Befunde geradezu gewöhnlich sind.

Sichere Beobachtungen sind die folgenden:

Benjamin und Sluka. 16jähriges Kind. Abmagerung, Blässe, Dyspnoe, Fieber, Husten, Ödeme, Petechien, Hautknötchen, enorme Milz, häm. Diathese. Tod innerhalb 3 Monate.

Rote 1 500 000, L. bis 120 000, davon 42% Myelocyten. Viele Zwischenformen zw. Lymphoidzellen und Myelocyten. Sektion: Hyperplasie von Knochenmark, Milz und Lymphdrüsen. Histologie steht noch aus. Knochenmark fast nur Lymphoidzellen.

Billings und Capps. 68jähriger Mann. Erkrankung mit ulceröser Stomatitis, zuerst Blutbefund normal! Einige Wochen später 40% Hämoglobin, viel Normoblasten, 540 000 Leukocyten mit 28,4 neutr. u. 2,4 eos. Myelocyten, viele Lymphoidzellen (39,2%), Mastzellen 0,8%. Nachher Milztumor, schwere Anämie. 374 000 Leukocyten mit 53,6 u. 0,8 Myelocyten. Dauer 2 Monate. Sektion fehlt.

Hier spricht die enorme Hyperfunktion des myeloischen Gewebes mit Sicherheit für Leukämie. Die akute Entstehung ist beobachtet und die Atypie zeugt für abnormen Verlauf.

Hirschfeld I. 6jähriger Knabe. Heftige Durchfälle, Fieber, Milz- und Lymphdrüsenschwellung. Schwere Anämie. Leukocyten 48 000 bis 59 000. Myelocyten 12% bis 23%, zahlreiche Lymphoidzellen. Eosinophile wenig bis 0. Mastzellen 0. Dauer 6 Wochen. Myeloische Milz mit kleinen Follikeln, myeloische Formationen in Leber, Lymphdrüsen und den Darmgeschwüren.

II. Sehr ähnlich, vielleicht schwere Durchfälle (leukämische Darmulcera!) Ursache des akuten Verlaufs, zu dessen Beginn aber eine Untersuchung fehlt.

Hirschfeld und Alexander. Akute Erkrankung, Periostitis, Zahnschmerzen. Nach Extraktion eines Zahns hochgradige Blutung. Geschwüre der Unterlippe, Fieber, Blut normal, nachher Leukocytenanstieg bis 64 000; maximal 8,6% Myelocyten, nur neutrophile. Viele Lymphoidzellen. Leukämisches Stadium 14 Tage. Die vergrößerten Lymphdrüsen und die Milz in hochgradiger myeloischer Umwandlung.

Lazarus und Fleischmann. Plötzliche Erkrankung mit Halsschmerzen, Fieber, starker hämorrhagischer Diathese. Ulcerös gangränöse Stomatitis. Eiterige Tonsillitis. Lymphdrüsen-, Milzschwellung, Abortus. Tod nach 4 Wochen. Rapide Steigerung der Leukocyten von 91 000 auf 288 000, darunter 61% „Lymphoidzellen des Knochenmarkes" mit allen Übergängen zu Myelocyten! Mastzellen 0. Eosinophile vermehrt. Myeloische Milz, Lymphdrüsen u. Leber.

Erich Meyer und Heineke. Appetitlosigkeit, Dyspnoe, häm. Diathese. Zahngeschwür, schwere Anämie, Fieber, Leukocyten. 45—50 000 Leukocyten, 36—40% Lymphoidzellen, 10% neutr. Myelocyten, Mastzellen 0. Reichlich kernh. Rote. Alle Übergänge von Lymphoidzellen zu Myelocyten. Dieser Fall ist besonders wichtig, weil die Organe histologisch vollkommen nach dem Typus der myeloischen Leukämie umgewandelt waren, trotz Lymphoidzellenleukämie.

Naegeli. 35jähriger Mann. Zuerst 6 Wochen lang Husten und Mattigkeit. Objektiv nichts. Arbeit nicht ausgesetzt. 15. Sept. zu Hause. Leichtes Fieber, objektiv nichts außer Blässe. 19. Sept. Schlechtes Aussehen, hohe Fieber, pleuraler Erguß. Milz schwer palpabel, empfindlich, große Leber, Retinalblutungen. 21. Sept. Hämogl. 55%, Leukocyten nicht vermehrt. 23. Sept. Rote 2 100 000, Leukocyten 20 400, 10,3 neutroph. und 7,6% eos. Myelocyten, 15% Myeloblasten, Mastzellen 0. Milzschmerzen. 8. Okt. Erythroblasten 9045, Leukocyten 125 000, dominierend Myeloblasten 61 ¼%, Myelocyten 9%, Mastzellen 0, massenhaft Erythroblasten. Thrombose der unteren Extremitäten. 15. Oktober Tod. (Leukäm. Stadium 3 Wochen.) Sektion: Leichenblut: Leukocytenzahl enorm, 74,5% Myeloblasten, 2% Riesenzellen, 3,5 + 1⁵/₆% Myelocyten. Histologisch riesige myeloische Wucherung intracapillär in der Leber, myeloische Milz und Lymphdrüsen. Myeloische Bildungen im Fettgewebe.

Hier stellte ich bei der ersten Untersuchung (21. IX.) die Diagnose akute Myeloblastenleukämie. Abbildungen des Blutbefundes auf Tafel II, Fig. 2 und VI, Fig. 2. Ausführlicher anatomischer Befund bei Fabian, Naegeli und Schatiloff, Virch. Archiv 1908.

Plehn. 71jährige Frau. Schwäche, Appetitsverlust, Hautblutungen, keine Milz- und Lymphdrüsenvergrößerung. Dauer 4 Wochen. Leukocyten 97 000, 95¾% atypische Markzellen (Myeloblasten und Entwicklungsformen zu Myelocyten).

Sektion: Lymphatischer Apparat atrophisch, myeloisches Knochenmark.

Thompson and Ewing. 21jähriges Mädchen. 8 Wochen krank; zuerst Schwellung, Rötung und Schmerzen im rechten Arm. Erbrechen, Fieber. Leukocyten ca. 50 000. Myelocyten im Verlauf bis 17%, sehr große Zahl Lymphoidzellen.

Ziegler und Jochmann. 15jähriger Bursche. Schlingbeschwerden, Erbrechen, Mattigkeit, Fieber, Häm. Perikarditis. L. 45 600 bis 276 000. Schwere Anämie. Myeloblasten und Myelocyten dominierten 65—72%. Eos. wenig. Mastzellen 0. Sepsis. Dauer 14 Tage.

Sektion: Nekrotische Angina, häm. Perikarditis, große Milz mit großen Follikeln! Knochenmark graurötlich. Histolog.: Foll. d. Milz klein! Nur zum Teil erkennbar, meist fehlen sie! Myeloische Pulpa. Bronchialdrüsen myeloisch. Knochenmark vorwiegend Myeloblasten. Leber intracap. Wucherung. Myeloische Bildungen in Nebenniere. Nirgends lymphatische Wucherung.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß auch diese akuten myeloischen Leukämien klinisch viele Züge der akuten Lymphämie bieten, so die stürmische, aber mitunter auch subakute Entwicklung, die ulcerösen Prozesse im Mund und selbst im Darm (HIRSCHFELD), periostitische Prozesse, hämorrhagische Diathese und die schwere Anämie.

Wichtig ist ganz besonders die Tatsache, daß die Zellbildung von vornherein eine hochgradig pathologische wird, indem im Blutbilde die Myeloblasten reichlich und allmählich immer zahlreicher auftreten. Gewöhnlich sind auch kernhaltige Erythrocyten sehr häufig. **Besonders beweisend ist die hohe Zahl der Zwischenformen zwischen Myeloblasten und Myelocyten.** Daneben findet sich auch eine sehr starke Atypie der Zellen überhaupt. Vielfach waren Eosinophile selten und Mastzellen gar nicht da, wie dies bei Frühfällen chronischer Leukämie aber auch vorkommt. Indessen zeigte meine Beobachtung diese Zellen doch recht zahlreich.

Die Sektion entspricht den Befunden der myeloischen Leukämie. Lymphdrüsen können ganz fehlen. Das Knochenmark ist pyoid oder, offenbar viel häufiger, rot. Beweisend ist der Typus der leukämischen Wucherung: Erdrückung des lymphatischen Apparates, myeloische Wucherung in der Milzpulpa, im Centrum der Lymphdrüsen; besonders aber die enorme intracapilläre Wucherung in der Leber, die in meinem Falle zu intraacinös entstandenen großen Leukomen führte, während im Gebiete der Pfortader nur sehr unerhebliche adventitielle Formationen sich fanden. Bei MEYER und HEINEKE, ZIEGLER und JOCHMANN war sogar das interstitielle Gewebe ganz unverändert.

Die Formationen enthalten massenhaft Myelocyten, daneben aber, wie auch das Knochenmark, Myeloblasten, die gewöhnlich weitaus dominieren.

Zur Literatur der akuten myeloischen Leukämie.

ARNETH, Deutsch. Arch. f. kl. M. 1901. Bd. 69. Als Leukanämie publiziert, von Hirschfeld als ak. L. angesprochen. Ist schwere Anämie mit starker Knochenmarksläsion. Keine Leukämie! — BENJAMIN u. SLUKA, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 65. 1907. — BILLINGS u. CAPPS, Americ. J. 1903. — ELDER and FOWLER, Edinb. Med. J. 1904. Schwere Anämie, L. maximal 20 000, 13% Myelocyten, massenhaft Erythroblasten. Myeloide Milz. Hämorrh. Diathese, ulceröse Gingivitis. Dauer 6 Wochen. Leukämie nicht bewiesen; eher nur schwere Anämie. — EWING, Clinical Pathology. 1901. Unsicher. Erst Leichenblut untersucht, L. 30 000, Myelocyten 31 + 2%. Histologisch nicht genügend. — FALCONER, Lancet 1906. 12. V. Nur akuter Tod wegen Apoplexie. — GARDINIER, Johns Hopkins Hosp. Bull. 1904. Okt. Sichere myel. Leukämie, Dauer über ½ Jahr, Anfang nicht beobachtet. Keine Sektion. Daher als akute Leukämie sehr zweifelhaft. — GINSBURG, I.-D. Zürich 1905. Ist Lymphämie. — GRAWITZ, in klin. Pathologie d. Blutes. III. Aufl. Sichere myeloische Leukämie. Kein atypisches Blutbild. Beginn nicht beobachtet. Keine Sektion. Als akute Leukämie zweifelhaft. — HAYEM, Soc. de biol. 1898. 31. déc. Viel Lymphoidzellen. — HIRSCH-

FELD, Fol. haem. 1904. S. 150. Sammelreferat. — HIRSCHFELD, Berl. kl. W. 1905. Nr. 32. Ebenso. — HIRSCHFELD, Berl. kl. W. 1907. Nr. 25. — HIRSCHFELD u. ALEXANDER, Berl. kl. W. 1902. Nr. 11. — KERSCHENSTEINER, Münch. m. W. 1905. Nr. 21. Von Hirschfeld als akute Leukämie erklärt. Ist schwere Anämie. — LAZARUS u. FLEISCHMANN, Deutsch. m. W. 1905. Nr. 30. — MAGER u. STERNBERG, Wien. kl. W. 1906. Nr. 49. — ERICH MEYER u. HEINEKE, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 88. 1907. — NAEGELI, siehe S. 360. — PLEHN, Deutsch. m. W. 1906. V. B. S. 76. — REIMANN, Wien. kl. W. 1899. Nr. 39; von GRAWITZ als akute myeloische L. angesprochen, ist aber akute lymphatische! — SABRAZÈS, Gaz. hebd. Bordeaux 1904. Nr. 36, 37. Zähle ich zur chron. Leukämie. — W. SCHULTZE, Zieglers Beitr. Bd. 39. 1906. Siehe unten. — STEWART and CAMPBELL, Montreal med. J. 1902. S. 272. (Sektion fehlt, Leukocyten nur 40 000.) — THOMPSON and EWING, New York med. Record. 1898. — TEETER, Journ. of Americ. Assoc. 1907. Nr. 7; Ref. Deutsch. m. W. 1907. S. 435. Akute fieberhafte Affektion bei 6jähr. Kind. Schwere Anämie. L. 133 000, Erythroblasten 20 000, Myelocyten 11%. Heilung! — ZIEGLER u. JOCHMANN, Deutsch. m. W. 1907. Nr. 19. S. 749 u. Ziegler, Jena 1906. Histogensee.

Myeloisches Chlorom = myeloische Chloroleukämie (NAEGELI).

Chloromyelosarkomatosis (STERNBERG).

Während man früher bei allen Chloromen eine lymphatische Wucherung festgestellt hatte, sind in neuerer Zeit mehrfach, und wie es scheint jetzt immer häufiger, myeloische Chlorome entdeckt worden. Die ebenfalls grün gefärbten, gewöhnlich auch subperiostal wuchernden Zellinfiltrate bestehen größtenteils aus typischen neutrophilen Myelocyten. Im ganzen Körper wuchert myeloisches Gewebe, und das Blutbild ist, wie ich mich eben an einer neuen Beobachtung dieser Art (FABIAN) überzeugt habe, in keiner Weise von myeloischer Leukämie verschieden.

Die klinischen Symptome entsprechen außerordentlich dem lymphatischen Chlorom: Anämie, Knochenschmerzen, rasch fortschreitende Kachexie, hämorrhagische Diathese sind die gewöhnlichen Erscheinungen. Milz und Lymphdrüsen waren mehrmals gering vergrößert. Ulceröse Stomatitis, nekrotische Angina, Ischias und Facialislähmung sind bereits auch schon beobachtet. Der Verlauf war bisher stets akut.

Das Blutbild entspricht einer akuten myeloischen Leukämie, indem zumeist submyelämische Leukocytenwerte gezählt werden, aber von vornherein große Atypie besteht; viel Myeloblasten und Zwischenformen zu Myelocyten. Diese Atypie war bisher in jedem Falle überaus deutlich. Kernhaltige Rote sind gewöhnlich spärlich, desgleichen Eosinophile und Mastzellen, genau wie bei manchen akuten oder bei beginnenden chronischen Leukämien.

Das Blut gibt positive Guajakreaktion und läßt viele Charcotkrystalle ausscheiden.

Die Sektion zeigte in mehreren Fällen subperiostale Wucherungen wie beim gewöhnlichen Chlorom, mit Infiltration der Muskulatur, in anderen Darminfiltrate, ebenfalls aggressiv die Umgebung infiltrierend, oder schwere Zerstörungen im Gebiet der Tonsillen. Nicht tumorartig verlief der Fall Türk.

Außerdem zeigen alle hämopoëtischen Organe, besonders aber Knochenmark, Milz, Lymphdrüsen, grüne Einlagerungen.

Ferner gehört unzweifelhaft hierher eine leider nicht ganz vollständige, besonders in bezug auf den Blutbefund mangelhafte Beobachtung, die Hirschfeld (Fol. haem. 1905, S. 665) so genau es nach der Sachlage noch möglich war, mitgeteilt hat: Myeloische Systemaffektion, besonders enorme Milz, myeloische Infiltrate des Darmes mit Einwucherung in die Muskulatur. Tod an Milzexstirpation. Vielleicht aleukämisches Blutbild in relativ frühem Stadium. Sehr große Ähnlichkeiten bietet der Fall von Le Serrec.

Histologisch tritt vor allem bei den genau untersuchten Fällen die Systemaffektion hervor. Alle blutbildenden Organe enthalten myeloisches Gewebe; solches findet sich namentlich auch in der Leber, sodann in der Niere, einmal in der Prostata. Sehr wichtig ist das vielfach erwähnte tumorähnliche infiltrative Wachstum. Theoretisch besonders wertvoll sind die Angaben, daß das lymphatische Gewebe intakt oder reduziert ist. So waren die Darmfollikel bei Sternberg völlig inaktiv und von myeloischem Gewebe umgeben.

Wesen der myeloischen Chloroleukämie.

Es ist die Parallele mit dem lymphatischen Chlorom in jeden Beziehungen eine vollständige, und es wäre verführerisch, dieselbe bis in alle Einzelheiten auszumalen. Auch hier ergeben sämtliche eingehend untersuchten Beobachtungen eine Systemaffektion; daher kann man unmöglich einen malignen Tumor in der Krankheit sehen. Für letztere Ansicht benützt Sternberg zwei Argumente, erstens die Zellatypie, zweitens das tumorartige Wachstum.

Nun findet man die gleiche Zellatypie der Leukocyten, wie wir bereits vielfach gesehen, bei akuten, ja sogar häufig bei chronischen Myelämien, ferner höchst ausgesprochen bei Carcinosis des Knochenmarkes; mithin entbehrt dieses Argument mit aller Sicherheit jeder Beweiskraft.

Das tumorähnliche Verhalten der Wucherung gebe ich zu; es findet sich aber nie isoliert. Immer ist der ganze hämopoëtische Apparat weitgehend affiziert. Unter solchen Umständen sind lokal stärkere Wucherungen nicht für Tumor beweisend, denn Ähnliches findet man schon bei gewöhnlichen Leukämien, z. B. Wucherung im normalen Fettgewebe, im

Netz usw. Es kommen hier wiederum alle jene Erwägungen in Betracht, die schon S. 328 für die Leukosarkomatosis eingehend geschildert wurden, auf die ich hiermit verweise.

Auch hier gebe ich gerne eine biologische Verschiedenheit erheblichen Grades bei der Wucherung und Zellbildung zu, kann dieselbe aber unmöglich als eine prinzipielle betrachten und vermag weder Tumor, noch eine besondere Affektion in diesen Chloroleukämien zu sehen.

Myeloische Chloroleukämien und entsprechende sehr nahestehende Affektionen sind die Beobachtungen von Benjamin u. Sluka, Fabian, Hirschfeld, Klein u. Steinhaus, Meixner, (Paviot?), Le Serrec de Kervily, Sternberg, Türk, Weinberger. Lit. siehe S. 334.

Atypische Leukämien.

Wiederholt habe ich eindringlich davor gewarnt, mit der Diagnose atypischer Leukämie allzu freigebig umzugehen. Es ist heute, wie ich S. 350 u. 351 gewiß überzeugend niedergelegt habe, ganz sichergestellt, daß schwere Anämien, die mit Leukämie absolut nichts zu tun haben, hohe Myelocytenwerte als rein funktionelle Erscheinungen einer Knochenmarksläsion aufweisen. Hohe Myelocytenzahlen, selbst 20 und mehr Prozent, sind bei geringer Gesamtzahl heute unter Umständen für Leukämie nicht mehr beweisend. Ebenso kommen bei Kinderkrankheiten ähnliche Verhältnisse vor ohne Leukämie.

Man könnte gewisse Atypien im klinischen Bilde gelten lassen; so sind ja die akuten und die Chloroleukämien auch klinisch abweichend; gewöhnlich aber spricht man von Atypie dann, wenn das Blutbild ein von der Norm differierendes ist. So könnte man erwähnen:

1. keine neutrophile Myelocyten, wohl aber reichlich eosinophile Markzellen (Schleip), wohl immer nur temporär;

2. keine oder sehr wenige Eosinophile, bei Komplikationen, in Frühfällen, vor dem Tode, bei akutem Verlauf;

3. keine oder fast fehlende Mastzellen, wie bei 2.;

4. subleukämische Werte (Assmann, Jaksch, Moritz, Türk, Königer, Michaelis, Nauwerk u. Moritz usw.) in früheren Stadien, außerdem besonders bei akuten und Chloroleukämien; sodann bei Komplikationen und therapeutischer Beeinflussung;

5. große Zahl von Lymphoidzellen (= Myeloblasten), bei akuten und Chloroleukämien, präagonal, bei Verschlimmerungen, bei schwer verlaufenden Fällen, hie und da ohne ersichtlichen Grund.

Alle diese Atypien sind als funktionelle Differenzen in der Leukopoëse der leukämischen Affektionen anzusehen. Mitunter sind sie uns biologisch

begreiflich, mitunter noch unklar. Allzu große Bedeutung darf man ihnen nicht beilegen.

Eine besondere Besprechung erheischen noch die Fälle mit Osteosklerose. Sofern dabei wie bei HEUCK und eig. B. hauptsächlich nur eine Verdickung der Corticalis vorliegt, handelt es sich gewiß nicht um eine besonders wichtige Veränderung. Alsdann sind auch ganz hochgradige Leukocytenwerte vorhanden. Anders liegt die Sache, wenn die Osteosklerose eine nahezu totale ist (Vernarbungssklerose?). (SCHMORL, NAUWERK, MORITZ, ASSMANN.) Ich bezweifle sehr lebhaft, daß alle diese Fälle zur Leukämie gehören, weil hier auffallend niedrige Leukocytenzahlen und oft geringe Myelocytenwerte vorhanden sind, und die myeloische Umwandlung der Organe zum Teil so gering ist, daß man weit eher an vikariierende Myelopoëse denken muß. Sicheren Aufschluß dürfte wohl erst ein über Jahre beobachteter Fall geben. Zur Klärung müssen noch viele weitere Beobachtungen gesammelt werden.

Zu den atypischen Leukämien könnte man auch eine Beobachtung von W. SCHULTZE zählen, die dieser Autor als Myeloblastenleukämie auffaßt. Zwar glichen die Zellen des Blutes und der Leukome sehr den atypischen großen Lymphocyten; auffallend aber war das Vorhandensein neutrophiler Granulation in einzelnen Lymphoidzellen, vor allem jedoch das völlige Freisein der Lymphapparate des Darmes, dessen Follikelzellen gar keine Beziehung zu der knotenförmigen leukämischen Wucherung unterhielten. Dann waren im Knochenmark zwar oft eosinophile Myelocyten, aber keine deutliche neutrophile Myelocyten vorhanden. In den mesenterialen Lymphdrüsen war die Struktur noch teilweise normal mit deutlichen Follikeln und die Abgrenzung gegen die Leukämiezellen sehr deutlich und scharf. In der Leber wird die starke intracapilläre Wucherung betont neben adventitieller in der Umgebung der Venen.

Eine Hyperplasie der lymphatischen Apparate im Darm, in den Lymphdrüsen und der Milz fehlte somit gänzlich. In den leukämischen Wucherungen waren auch Riesenzellen vorhanden.

In der Tat dürfte hier eine myeloische Leukämie vorgelegen haben. Anders als durch atypische Wucherung der neutrophilen Myelocyten läßt sich das Fehlen dieser Zellen im Knochenmark bei Vorhandensein eosinophiler Elemente, die geringe neutrophile Körnelung der Blutzellen und der histologische Gegensatz nicht erklären. Dagegen ist es sehr wohl denkbar, daß in früheren Stadien der Affektion mehr typische neutrophile Elemente im Blut und in den Geweben vorhanden gewesen wären, wie bei akuten myeloischen Leukämien, so daß der Unterschied gegenüber dieser Affektion nur ein geringfügiger wäre. Es ist auch recht wohl möglich, daß noch andere bei der akuten Lymphämie erwähnte Fälle, vor allen jene mit Riesenzellen in den Geweben, in die gleiche Kategorie gehören (MICHAELIS, ELFER, VESZPREMI); doch ist ein sicherer Entscheid darüber nicht möglich, weil die Mitteilungen über viele wesentliche Punkte zu ungenau lauten.

Literatur über sog. atypische Leukämien

(vergl. auch akute myeloische Leukämie und Übergänge S. 358 u. 366).

ASSMANN, Zieglers Beitr. Bd. 41. 1907. Osteosklerose u. myeloische Pseudoleukämie. — BROWNING, Lancet 1905. Viel Myeloblasten u. Zwischenformen. — CHIARI,

Prag. med. W. 1901. Fall Jaksch. — Fowler, Internat. Clinics. 1903. III. Bd. S. 217. Viel Myeloblasten. — Freund, Berl. kl. W. 1901. Nr. 13. Unklar. Keine Sektion. Schwere Anämie. — Jaksch, Zeitschr. f. Heilk. Bd. 22; Prag. m. W. 1901. Leukämie u. Knochenmarkshyperostosen. — Helly, Berl. kl. W. 1905. Nr. 38. Kritik. — Heuck, Virch. Arch. Bd. 87. Osteosklerose. — Hirschfeld, Fol. haem. 1904. S. 150; Berl. kl. W. 1905. Nr. 32, 42. Atypisch geworden: Myeloblasten. — Jackson, Boston med. J. Bd. 142. Nr. 17. Unklar. — Jawein, Berl. kl. W. 1897. Nr. 33. Unklar. — King, Med. News. 1901. Nr. 12. Subleuk. ohne Sektion, unklar, schwerste Anämie. — Michaelis, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 45. 1902. Submyelämisch. — Moritz, Münch. m. W. 1905. Nr. 5. Subleuk. u. Myeloblasten. — Naegeli, Deutsch. m. W. 1900. Myeloblasten. — Nauwerk u. Moritz, Deutsch. Arch. 1905. Bd. 84. Stark subleukämisch. Myeloische Pseudoleukämie. — Osler, Americ. Journ. 1900 u. 1902. Unklar. — Plehn, Deutsch. m. W. 1906. Nr. 15. V. B. S. 76. Myeloblasten. — Preiss, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 57. S. 466. Schwere Anämie. — Schmorl, Münch. m. W. 1904. S. 537. — Simon, Americ. J. 1903. Myeloblasten. — Schleip, Atlas; Münch. m. W. 1905. Nr. 9. Ohne Myelocyten. — W. Schultze, Ziegl. Beitr. Bd. 39. 1906. — Schwarz, Zeitschr. f. Heilk. Bd. 22. 1901. — Türk, Wien. med. W. 1904. Nr. 21. S. 962; Rf. Wien. m. W. 1905. S. 2361. Submyelämisch. — Warburg, siehe S. 348. — Weber, Transact. Path. Soc. London 1904. Myeloische Pseudoleukämie (?). — Weil et Clerc, Revue mens. des maladies de l'enfance. 1903. Ohne Sektion. Submyeläm., viel Lymphoidz., Kind. — Wolff, Berl. kl. W. 1905. S. 35. Aplastische Leukämie.

Übergänge von Blutkrankheiten in Leukämie.

Gerade diese Übergänge, besonders aber die ihnen gegebenen Deutungen tragen eine Hauptschuld, daß in der Lehre der Leukämie eine geradezu schauerliche Verwirrung und Unklarheit besteht.

1. Vielfach behauptet wird die Kombination oder der Übergang von myeloischer in lymphatische Leukämie. Wir sehen in diesem scheinbaren Wechsel, wie wir schon so oft, besonders Seite 344, erwähnt haben, lediglich das stärkere Hervortreten der ungranulierten Markzellen, der Myeloblasten, wie ich zuerst schon 1900 betont habe, und wir waren in der Lage, diese Ansicht durch eingehende histologische Studien (Seite 359 bis 361) mit jeder Sicherheit zu stützen. Browning, Muir, Warburg, Lazarus, Erich Meyer, Königer, Lossen und Morawitz und andere Autoren vertreten dieselbe Ansicht.

Hierher gehören fast alle akuten und Chloroleukämien, ferner temporäre Stadien der chronischen Myelämie; so die Beobachtungen von Van der Wey, Naegeli, Browning, Fowler, Hirschfeld, Moritz, Plehn, Simon, Malland, Lossen und Morawitz, Wilkinson, Türk, Schupfer (?), Flesch.

2. Ganz selten ist der ebenfalls nur scheinbare Übergang von anscheinend lymphatischer in myeloische Leukämie. Fall Warburg, S. 344 eingehend besprochen.

3. Übergang von Pseudoleukämie in Lymphocytenleuk-

ämie. Dies ist außerordentlich häufig bei allen akuten Lymphämien (siehe dort!), selten bei chronischen. Es handelt sich aber keineswegs um eine neue Krankheit, sondern nur darum, daß trotz ausgedehnter lymphatischer Wucherung zunächst ein Übertritt der Zellen ins Blut fast ganz (sublymphämisches) oder völlig (alymphämisches Blutbild) gefehlt hat.

Die hier zuerst vorliegenden lymphatischen (nicht granulomatösen!) Pseudoleukämien sind vollkommen wesensidentisch mit der späteren Lymphämie.

Selten lag zuerst ein großer Milztumor vor (z. B. ZIPKIN, Wien. kl. W. 1903; FRIZZONI, Journal de Physiol. 1903, mars). Die Bezeichnung, es hätte alsdann eine Anaemia splenica sich in lymphatische Leukämie verwandelt, ist aber inkorrekt; denn es besteht generalisierte Affektion des lymphatischen Apparates, so daß es belanglos ist, ob dabei die Milz groß, mittelgroß oder klein gefunden wird, oder ob die Lymphdrüsen groß (ASKANAZY) oder klein sind.

4. Übergang von myeloischer Pseudoleukämie in myeloische Leukämie. Mehrere Autoren sprechen bei submyelämischen Blutbefunden von myeloischer Pseudoleukämie. Diese Bezeichnung ist unzweifelhaft richtig und berechtigt für gewisse Frühstadien nachher typisch verlaufender Leukämien. Solange aber dieses zweite Stadium nicht beobachtet ist, oder wegen frühen Todes des Patienten nicht eintritt, ist die Berechtigung der Namengebung zweifelhaft. Immer und immer wieder muß man darauf hinweisen, daß starke Reaktionen des Knochenmarkes und schwere Läsionen desselben völlig gleiche Blutbilder schaffen können (siehe S. 349—351), ohne daß Leukämie oder Pseudoleukämie in Frage kommt. Histologische Befunde können hier auch nicht oder nur sehr schwer zur Begründung herangezogen werden, weil myeloische Metaplasien (siehe S. 133) bei Infektionskrankheiten, Anämien usw. überaus häufig auftreten. Es wäre aber völlig widersinnig, derartige passagere biologische Reaktionen als Pseudoleukämie zu bezeichnen. Auch der Grad der myeloischen Umwandlung ist kaum maßgebend. So zeigte eine Anaemia pseudoperniciosa infant. meiner Beobachtung enorm ausgedehnte myeloische Umwandlung und hatte doch in 5 Jahren nie zu einem leukämischen Blutbefunde geführt. Unzweifelhaft handelt es sich auch bei dieser, so oft heilbaren Krankheit nur um biologische Reaktionen.

Es sind daher viele dieser submyelämischen Befunde, sogar trotz großer Milz, nicht sofort und manchmal überhaupt nie mit Sicherheit zu klassifizieren und bleiben unklar. Auch ist stets daran zu denken, daß septische oder therapeutische oder spontane Remissionen einer vorher typischen Leukämie vorliegen könnten.

Fälle dieser Art siehe Lit. Seite 365, besonders ASSMANN, NAUWERK und MORITZ, WEBER.

5. Übergang von perniziöser Anämie in lymphatische Leukämie. Auch dies kommt de facto nie vor, sondern es verlaufen viele ihrem Wesen nach unzweifelhafte Leukämien zuerst unter dem Bilde einer schweren Anämie und werden dann plötzlich manifest. Fast stets handelt es sich dann um rapid verlaufende akute Lymphämien. Hierher LITTEN 1877, GERHARDT, KÖRMÖCZI, DENNIG, GEISSLER-JAPHA (Jahrb. d. Kinderh., Bd. 52. 1900), WALDSTEIN, GOTTLIEB, IMMERMANN, HEUCK (?), LEYDEN-ISRAEL-G. LAZARUS, POTPESCHNIGG. In neuerer Zeit stößt man sich nicht mehr an der schweren Anämie und faßt die ganze Affektion als akute Leukämie auf. Selten ist chronisches pseudoleukämisches Vorstadium und chron. Lymphämie, so bei ASKANAZY, Deutsch. Arch. Bd. 68. 1900.

Da die Chlorome weiter nichts als bestimmte Formen der Leukämie sind, so kommt oft auch bei solchen Übergängen das Chlorom in Frage, das ja sehr oft zuerst aleukämisch oder subleukämisch verläuft.

6. Bei MIKULICZscher Krankheit (symmetr. chron. lymphatische Wucherung in den Speicheldrüsen) ist der Übergang zu akut lymphatischem Blutbild von GALLASCH beobachtet worden. Der mehrfach erwähnte Patient eigener Beobachtung mit sehr chronischer Lymphämie hatte viele Jahre schon MIKULICZsche Krankheit.

7. Die Mycosis fungoides, eine noch sehr unklare Hautaffektion, wird mehrfach mit späterer Leukämie in Beziehung gebracht. Die bis jetzt vorliegenden Beobachtungen sind aber nicht genügend klar. (Siehe PINKUS, Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 50. 1899.) Die angeblich myeloische Mycosis fungoides von PELAGATTI ist in vielen Beziehungen zweifelhaft.

Literatur der sog. Übergänge von Blutkrankheiten in Leukämie.

BROWNING, Lancet 1905. — DENNIG, Münch. m. W. 1901. S. 140. — FLESCH, Deutsch. med. W. 1906. Nr. 16. — FOWLER, Internat. Clinics 1903; Ref. Fol. haem. 1904. S. 195. — GERHARDT, Kongreß f. inn. Med. 1897. S. 382. — GOLLASCH, Jahrb. f. Kinderh. 1874. Bd. 7. — GOTTLIEB, Wien. med. Blätter 1886. — HEUCK, Virch. Arch. Bd. 78. — HIRSCHFELD, Berl. kl. W. 1905. Nr. 32. — IMMERMANN, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 13. — KÖRMÖCZI, Deutsch. m. W. 1899. Nr. 15. — LEYDEN-ISRAEL-G. LAZARUS, Berlin. kl. W. 1890. S. 231; G. LAZARUS, I.-D. Berlin 1890. — LITTEN, Berl. kl. W. 1877. S. 257. — LOSSEN u. MORAWITZ, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 83. — MALLAND, Lancet 1905. 25. II. — MORITZ, Münch. m. W. 1905. Nr. 5. — NAEGELI, Deutsch. med. Woch. 1900. — PAPPENHEIM, Kritiken u. Referate in Fol. haem. 1904—1907; Zeitschr. f. klin. Med. 1902. Bd. 47. — PELAGATTI, Monatsh. f. prakt. Derm. Bd. 39. 1904. — PLEHN, Deutsch. m. W. 1906. V. B. S. 76. — POTPESCHNIGG, Wien. med. W. 1907. S. 23. — SCHUPFER, Policlinico 1904; Rf. Fol. haem. 1904. S. 751. — SIMON, American Journ. 1903. — STRAUSS u. ROHNSTEIN, Die Blutzusammensetzung bei den versch. Anämien. Berlin 1901. — TÜRK, Wien. m. W. 1904. S. 1430; Kongreß f. inn. Med. 1906. — VAN DER WEY, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 57. — WILKINSON, Lancet 1903. — WALDSTEIN, Virch. Arch. Bd. 91. 1883.

Wesen der myeloischen Leukämie.

Wenn man über das Wesen einer Affektion sich ein klares Urteil verschaffen will, so müssen histologische und histogenetische Studien in allererster Linie berücksichtigt werden. Das gilt auch für die Leukämie, die ja in so vielen Organen so bedeutende und oft so umfangreiche Veränderungen setzt. Ich kann daher unmöglich die Ansichten über das Wesen der Leukämie jener Autoren besonders berücksichtigen, die aus der Cytologie des Blutes oder des Knochenmarkes ihre Vorstellungen konstruieren, und dabei mit Entwicklungshemmung oder abnormer Differenzierung nach Bedarf und Belieben umspringen. Derartige spekulative Theorien entbehren eines festen Bodens, den nur das eingehendste Studium der leukämischen Bildungen in allen Organen geben kann. Die eingehende Histologie (Seite 356) hat nun gezeigt, daß bei myeloischer Leukämie eine abnorme Wucherung der Zellen im Knochenmark vorliegt, daß aber auch an vielen anderen Orten, in der Milzpulpa, in den Lebercapillaren und adventitiell in der Umgebung der Gefäße an allen möglichen Orten, selbst im Fettgewebe, myeloische Formationen entstehen. Dabei gehört die Hyperfunktion dieses jetzt so weit verbreiteten myeloischen Gewebes zu den charakteristischen Eigenschaften der Leukämie; denn nur unter besonderen Umständen gelingt es, die abnorme Tätigkeit vorübergehend einzuschränken und die Leukocytenzahl im Blute zu reduzieren. **Für die Auffassung der Leukämie ist es von allergrößter Wichtigkeit, daß die gleiche myeloische Milz, die gleichen Myelocytenformationen im adventitiellen Gewebe an allen nur möglichen Orten auch beim normalen Embryo und bei der heilbaren Anaemia pseudoleucaemica infantum nachgewiesen werden, und dabei in einem so hohem Grade, daß niemand einen Unterschied gegenüber leukämischen Veränderungen feststellen könnte.** Aber auch bei Anämien und Infektionskrankheiten finden sich prinzipiell die gleichen Organbefunde. Es kann daher die Ansicht, die myeloische Leukämie sei ein maligner Tumor (Banti, Ribbert), der auf dem Blutwege metastasiere, nicht einen einzigen Augenblick ernstlich in Frage kommen. Aber ebensowenig darf man annehmen, daß die myeloischen Bildungen Ablagerungen aus dem Blute, „Kolonisationen“, „Innidationen“ (Helly, K. Ziegler) darstellen. Damit verträgt sich die Regelmäßigkeit in der Anordnung der myeloischen Formationen nicht; besonders aber widerspricht entscheidend der Umstand, daß Metaplasie bei vielen Anämien recht ausgedehnt getroffen wird, ohne daß jemals im Blute Myelocyten beobachtet worden wären. Zudem ist eine derartige dauernde Ansiedelung von Körperzellen in den Geweben ohne jede Analogie in der Pathologie. **Die myeloischen Bildungen entstehen autochthon** und können daher nur von den Zellen der Adventitia abgeleitet werden, wie der gleiche Prozeß beim Embryo

vor sich geht. Mithin enthält die Gefäßwand differenzierungsfähige Zellen auch postembryonal.

Es liegt daher auch bei myeloischer Leukämie eine Systemerkrankung vor. Myeloisches Gewebe wuchert, wo es vorhanden ist, im Knochenmark, aber auch da, wo es sich entwickeln kann, adventitiell. Es ist daher das Knochenmark nicht eigentlich der Ausgangspunkt der Leukämie, obwohl gerade dieses Organ stets affiziert ist, weil das hier vorhandene myeloische Gewebe in abnorme Wucherung kommt.

Bei dieser rasenden Wucherung kommen viele junge und oft auch atypische Zellen ins Blut; indessen gibt auch diese Atypie keine Berechtigung, an malignen Tumor zu denken; denn ich finde die Atypie in absolut gleicher Weise auch dann, wenn ein Carcinom im Knochenmark Metastasen gesetzt hat.

Eine Umwandlung von Lymphocyten oder Pulpazellen in Myelocyten ist ebenso ausgeschlossen; denn derartige Metaplasien reifer, nach einer bestimmten Richtung differenzierter Zellen kommen nach allgemein biologischen Gesetzen nicht vor. Zudem ergibt die Histologie einen scharfen Gegensatz zwischen lymphatischem und myeloischem Gewebe in der Weise, daß nie eine Umwandlung, sondern stets nur eine Erdrückung und Substitution vorkommt.

Es ist mithin die myeloische Leukämie charakterisiert durch eine abnorme Entwicklung und Wucherung myeloischen Gewebes und durch eine ganz enorm gesteigerte Zellbildung, die ihren Ausdruck in den Veränderungen des Blutes findet.

Pappenheim gibt heute den Gegensatz zwischen lymphatischem und myeloischem Gewebe zu und nimmt nicht mehr die Umwandlung der ausgebildeten Formationen an. Dagegen vertritt er die Anschauung, daß dieselbe Zelle, der Großlymphocyt, je nach der Art des Reizes entweder lymphatisches Gewebe (Lymphocytoplastik) oder myeloisches (Lymphometaplastik) ausbilden könne. Abgesehen davon, daß in der ganzen Pathologie niemals eine postembryonale Zelle der Ursprung zweier und noch dazu so hochgradig verschiedener Gewebe ist, zwingt uns die eingehende Histologie und Embryologie, diese Anschauung als unhaltbar zu erklären.

Banti, Ribbert, Schneiter u. a. vertreten die Auffassung, es sei auch die myeloische Leukämie eine Sarkomatose. Als Argumente erwähnen sie die abnorme Entwicklung myeloischen Gewebes an vielen Orten, entstanden durch Ansiedelung aus dem Blute infolge von Gefäßeinbrüchen und die Atypie der Zellbildung. Ich habe die schwerwiegenden Bedenken gegen diese Ansicht bereits so oft angeführt, daß ich auf das Frühere verweisen muß.

Grawitz führt die Entstehung aller Leukämien auf das Knochenmark zurück. Bei der kleinzelligen lymphatischen Leukämie sollte die unreifste normale Knochenmarkszelle, bei der großzelligen lymphatischen eine intermediäre, bei der myeloischen die am weitesten entwickelte in pathologische Wucherung gelangen. Da diese Auffassung nur auf Zellstudien des Knochenmarkes basiert, ist sie durch die eingehende Histologie, namentlich durch die Feststellung des Gegensatzes zwischen lymphatischem und myeloischem Gewebe heute haltlos geworden.

K. Ziegler vertritt die Ansicht, daß normalerweise zwischen lymphatischem und myeloischem Gewebe eine Art zelluläres Gleichgewicht bestehe. Wenn nun lymphatische Bildungen geschädigt oder zerstört werden, so gewinne das myeloische Gewebe die Oberhand und wandle z. B. die Milz in Markgewebe um, wobei Ziegler die Einschleppung der Zellen auf dem Blutwege annimmt. Bei Tieren wies er diese Metaplasie der Milz unter dem Einfluß der Röntgenstrahlen bei gleichzeitigem Untergang der Follikel nach und glaubt, damit eine Leukämie experimentell geschaffen zu haben. Ich kann indessen nicht zugeben, daß mit der Entstehung von Metaplasien und dem Auftreten von Myelocyten im Blute bereits eine leukämische Erkrankung festgestellt sei; denn derartige Befunde sind, wie wir vielfach gesehen haben, in der Pathologie der Anämien und Infektionskrankheiten häufig; auch halte ich weder die Knochenmarksbefunde noch die Blutbilder von Ziegler für wirklich leukämische.

Wichtigere Literatur über Wesen und Auffassung der Leukämie.

Banti, Zieglers Centralbl. 1904. Nr. 1. — Ehrlich, Lazarus, Pinkus, Nothn. Sammlung. Bd. VIII. — Grawitz, Klin. Path. d. Blutes. III. Aufl. 1906. — Helly, Die hämopoëtischen Organe. Wien 1906. — Hirschfeld, siehe S. 365. — Mosler, Die Pathologie u. Therapie der Leukämie. Berlin 1872. Monographie. Literatur! — H. F. Müller, Zieglers Centralbl. 1894. Zusammenf. Ref. (Literatur!) — Leube, Deutsche Klinik. 1903. — Neumann, Arch. f. Heilkunde. 1870. Bd. 11; Berl. kl. W. 1878 u. 1880. — Pappenheim, siehe bes. Fol. haem. 1907. Nr. 1—4; Fol. haem. 1904. S. 431; 1905, S. 291; 1906, S. 435; Zeitschr. f. kl. M. Bd. 47 u. 52; Arch. f. klin. Chir. Bd. 71. — Ribbert, Deutsch. m. W. 1907. S. 329. — M. B. Schmidt, Die Verbreitungswege usw. Jena 1903. — Sternberg, Primärerkrankungen. Wiesbaden 1905. — Virchow, Frorieps N. Notizen, 1845, Nr. 780; Med. Vereinszeitung, 1846 u. 1847; Virch. Arch., Bd. 1, 2, 5, 7; Die krankh. Geschwülste, B. II., S. 569; Verhandlg. phys. med. Ges. Würzburg, Bd. II, 1853. — Walz, Zieglers Centralbl. 1901. Zusammenf. Ref. (Literatur!) — Ziegler, Die Histogenese. Jena 1906.

Die Pseudoleukämien.[1]

Unter Pseudoaffektionen versteht man ganz allgemein Krankheiten, deren äußere Erscheinungen in täuschender Weise andere, in ihrem Wesen scharf charakterisierte Krankheiten nachahmen, während die genauere Analyse und die anatomische Untersuchung prinzipiell ganz verschiedene Verhältnisse aufdeckt. Schon entsprechend der Begriffsbildung stellt ein solches Pseudoleiden keine eigentliche Krankheit dar, sondern nur einen Symptomenkomplex, der verschiedenen, genetisch ganz differenten Leiden zukommen kann. Es soll ja auch der Name Pseudoleukämie nur die äußerliche Ähnlichkeit mit Leukämie hervorheben, über das eigentliche Wesen aber nichts präjudizieren.

Offenkundig in diesem Sinne hat auch COHNHEIM zuerst den Begriff Pseudoleukämie gebraucht und eingeführt, und es wäre schon der Absicht der Namengebung nach völlig ungerechtfertigt, den Namen Pseudoleukämie nur für eine Gruppe von Krankheiten beibehalten zu wollen, die genau mit dem COHNHEIMschen Falle übereinstimmt, sondern es sollte der Begriff für einen Symptomenkomplex zur vorläufigen Orientierung benützt werden. Übrigens ist eine scharfe Abgrenzung gegenüber dem COHNHEIMschen Falle oder eine sichere Identifizierung mit demselben heute schon deshalb unmöglich, weil dazu ein genaueres histologisches Bild und die Kenntnis des Blutbefundes vorliegen sollte, die uns COHNHEIM noch nicht geben konnte.

Aus Prioritätsgründen wollen viele Autoren den älteren Namen Hodgkins disease der Pseudoleukämie vorziehen. Zweifellos hat schon HODGKIN und noch viel früher MORGAGNI ähnliche Affektionen beschrieben; aber HODGKIN rechnete auch luetische Drüsenschwellungen, ja gewöhnliche Skrofulose und metastatisches Carcinom zu derselben Kategorie, mithin Krankheiten, die wir durchaus anderweitig gruppieren müssen. Hodgkins disease ist eben nur = Lymphdrüsenschwellung, teils erkannter, teils unerkannter Genese. Mit Pseudoleukämie wollen wir aber heute sagen, daß es selbst unter Weglassung von gewöhnlicher Skrofulose, Tuberkulose,

[1] Die Bearbeitung dieses Kapitels beruht auf eingehendem Studium von 45 eigenen Fällen und auf sorgfältigen Literaturstudien. Fast alle zitierten Fälle sind im Original gelesen, sehr viele, heute wertlose, weil nicht genau genug untersuchte, habe ich weggelassen.

Lues und von Carcinom noch Vergrößerungen der Lymphdrüsen und der Milz gibt, die den Leukämien gleichen, aber doch nicht Leukämien sind.

Zuerst hatten BONFILS und TROUSSEAU im Jahre 1856 erkannt, daß es leukämieähnliche Leiden ohne Vermehrung der Leukocyten gibt. Sie schlugen daher für diese Affektionen die Namen Cachexie sans leukémie und Adenie vor. VIRCHOW wählte den Ausdruck Lymphosarkom. Es geht aber aus seinen Schilderungen mit Sicherheit hervor, daß er, ebenso wie auch BILLROTH unter der Bezeichnung malignes Lymphom, verschiedenartige Dinge zusammengefaßt hat, die wir heute auseinander halten müssen.

Wie man früher zwischen lymphatischer und lienaler Leukämie eine Trennung nach dem Ort der vorwiegenden Lokalisation des Leidens vorgenommen hatte, so schied man bald auch die Pseudoleukämien in gleicher Weise und bezeichnete sodann einigermaßen analoge Prozesse im Knochenmark als myelogene Pseudoleukämie. Eine scharfe Sonderung erwies sich freilich in vielen Fällen als unmöglich, und man erklärte daher derartige Mischformen als gemischte Pseudoleukämie.

Indessen ist auch hier wie bei Leukämie der Ort der stärksten Wucherung ohne prinzipielle Bedeutung und niemals ein Beweis dafür, daß das Leiden gerade hier seinen Ursprung genommen hätte. Viel wichtiger dagegen erweist sich die eingehende histologische Untersuchung, und diese stellte nun fest, daß zunächst zwei prinzipiell völlig verschiedene Erkrankungen vorliegen.

1. Lymphocytome (RIBBERT), ausschließlich Wucherungen von „Lymphocyten", neben mehr oder weniger reichlichem Bindegewebe.

2. Granulome (KUNDRAT, später bes. BENDA), entzündliche Granulationsgeschwülste, die ein außerordentlich polymorphes Zellbild mit Rundzellen, Fibroblasten, Epitheloidzellen, Riesenzellen, polymorphkernigen Leukocyten, Plasmazellen usw. darbieten.

Diese beiden durchaus verschiedenen Affektionen haben zueinander keinerlei Verwandtschaft, und stellen die beiden histologischen Grundtypen aller unter dem klinischen Syndrom der Pseudoleukämie zusammengefaßten Krankheiten dar.

Den prinzipiellen Unterschied zwischen beiden Erscheinungsformen hatte VIRCHOW noch nicht erfaßt. Sein Lymphosarkom bot Raum für beide, doch so ungemein heterogene Erkrankungen. Zuerst scheint der in diesen Tagen besonders bewanderte und verdiente KUNDRAT den essentiellen Unterschied erkannt zu haben. Er schied aufs sorgfältigste seine Lymphosarkomatose mit ausschließlicher Wucherung der Lymphocyten als Vegetationsstörung des lymphatischen Gewebes vom „malignen Granulom", das eine entzündliche Erkrankung darstelle.

Heute ist wohl diese Trennung bei allen Autoren, die der pathologischen Anatomie und nicht der Klinik das entscheidende Wort bei der Lösung

solcher Probleme zuerkennen, eine gesicherte Tatsache. Die Scheidung entspricht dem ersten sicher geführten Schwertstreich, der den gordischen Knoten der Pseudoleukämie durchhauen hat.

Nun stellen freilich beide Gruppen wiederum zunächst bloß Sammelbegriffe dar; aber die weitere Aufspaltung läßt sich jetzt leichter durchführen.

Die Lymphocytome (Ribberts Name ziehe ich als entschieden eindeutiger dem sonst vielfach gebrauchten Ausdruck Lymphomatosen[1] vor) fassen in sich Systemerkrankungen und Lokalaffektionen. Diese letzteren sind die Lymphosarkomatosen von Kundrat. Hier geht von einer Lymphdrüsengruppe eine zunächst lokalisierte, rasch die Umgebung infiltrierende Wucherung aus. Allmählich werden auf dem Wege der Lymphbahnen andere benachbarte Lymphdrüsenbezirke ergriffen; niemals erfolgt ein allgemeines Befallensein des lymphatischen Apparates; besonders bleiben Milz und Leber klein und wenig beteiligt und das Knochenmark in vielen Fällen ganz frei.

Die Systemaffektionen stellen die leukämischen Erkrankungen dar, die bereits eingehend erörtert sind. Daselbst haben wir auch dargelegt, daß nicht immer ein direkt leukämisches Blutbild vorhanden ist, ja ein solches sogar dauernd fehlen kann, obwohl die histologische Untersuchung die volle prinzipielle Übereinstimmung mit Lymphämie zur Evidenz erweist, und oft auch der Übergang ganz rasch und ohne ersichtlichen Grund eintreten kann. Für diese aleukämischen Systemerkrankungen stehen die Bezeichnungen „echte Pseudoleukämie" (Pinkus), „Aleukämie" (Pappenheim) aleukämische Lympho(-cyto-)matose im Gebrauch.

Die Abtrennung dieser leukämischen und aleukämischen Systemaffektionen von der Lymphosarkomatose ist nach dem Gesichtspunkt der generalisierten oder lokalisierten Affektion im allgemeinen leicht. Freilich kann mit der Zeit auch die Lymphosarkomatose sehr ausgedehnt werden; aber nie ergreift sie wie die leukämischen Erkrankungen das lymphatische Gewebe in toto[2]. Viel schwieriger und nicht immer als möglich erweist sich eine Scheidung nach dem infiltrativen Wachstum. Zwar ist der Lymphosarkomatose die ausgedehnte Ausbreitung auf die Nachbarschaft eigen; allein das kommt auch echt leukämischen Affektionen zu, wie wir S. 311, 326 und 328 eingehend besprochen haben. Von einer Kapselinfiltration, einem bei Leukämie sehr häufigen Ereignis, bis zur starken Infiltration der

[1] Man findet in der Literatur oft den Ausdruck tuberkulöse Lymphomatose, die natürlich aber eine Granulomform darstellt.

[2] Zumeist fällt die Lymphosarkomatose als zu sehr lokalisierte Affektion gar nicht unter den klinischen Begriff der Pseudoleukämie, der eine zum mindesten ausgedehnte Affektion des lymphatischen Apparates verlangt. Gewöhnlich ist die klinische Ähnlichkeit mit Neoplasma weit größer.

Umgebung gibt es alle Zwischenglieder. Es ist eben die frühere, noch in so vielen Darstellungen der Neuzeit verfochtene Auffassung irrig, daß leukämische[1] Drüsen strenge die Lymphkapsel respektieren. Die histologischen Untersuchungen zeigen die Haltlosigkeit dieses Satzes.

Die Granulome der Lymphdrüsen ergeben gleichfalls histologisch und ätiologisch eine Reihe von Formen. So zeichnete STERNBERG im Jahre 1898 das Bild einer „eigenartigen Tuberkulose", ein Granulom mit außerordentlich polymorphem Zellbild, bei dem in $^{15}/_{18}$ der Fälle die ätiologische Beziehung zur Tuberkulose nachgewiesen werden konnte. In der Folgezeit fesselte gerade diese Form das Interesse der Forscher; allein in vielen weiteren Untersuchungen gelang der Nachweis der Tuberkulose nicht, und es ist sehr wahrscheinlich und heute auch von STERNBERG anerkannt, daß noch andere Infektionskeime ein gleiches oder doch sehr ähnliches histologisches Bild erzeugen können. Diese anderen Erreger sind uns zurzeit noch nicht bekannt. Wir bezeichnen solche Affektionen heute als „maligne Granulome" nach dem Vorschlag von BENDA.

Sodann kann die tertiäre Syphilis in ganz analoger Form histologisch in Erscheinung treten, auch äußerlich durch ausgebreitete, bedeutende Lymphdrüsen- und Milzschwellung das klinische Syndrom der Pseudoleukämie hervorrufen, so daß man unter diesen Umständen von luetischem Granulom zu sprechen berechtigt ist.

Von granulomatöser Pseudoleukämie darf man übrigens nur reden, wenn eine völlige oder doch annähernd vollständige Generalisation der Lymphdrüsenerkrankung vorliegt. Daher fallen lokalisierte entzündliche Lymphome oder tuberkulöse Drüsen nicht in den Bereich unserer Erörterung. Übrigens sind diese weitausgebreiteten tuberkulösen Granulome von dem gewöhnlichen Bild der Lymphdrüsentuberkulose recht verschieden; doch verweise ich auf die spezielle Besprechung. Auch das PFEIFFERsche Drüsenfieber zählt als Lokalaffektion nicht zur Pseudoleukämie. Indessen muß man sich außerdem noch daran erinnern, daß generalisierte Lymphdrüsenschwellung auch bei Typhus, besonders in den späteren Stadien, dann bei Splenektomien vorkommen, Affektionen, die man natürlich ebensowenig wie die vulgäre generalisierte Lymphadenitis der sekundären Syphilis zur Pseudoleukämie stellen darf.

Eine besondere Erörterung erheischen die großen isolierten Milztumoren, bei deren Vorhandensein man klinisch von lienaler Pseudo-

[1] Genau so verhält es sich auch mit den generalisierten aleukämischen Lymphocytomatosen. Einzelne Autoren betonen eindringlich die Beschränkung der Wucherung innerhalb der Lymphdrüsenkapsel und bezeichnen solche Fälle als maligne Lymphome. Prüft man die Beobachtungen, so verhalten sich fast alle genau mitgeteilten infiltrativ.

leukämie gesprochen hat. Unter diesem Sammelbegriff verstecken sich wiederum eine Reihe ganz heterogener Affektionen.

Zunächst darf natürlich auch hier nicht jede leichte Milzvergrößerung bei unklarer Ätiologie sofort als pseudoleukämische gedeutet werden. Man erinnere sich namentlich daran, daß bei Kindern beträchtliche Milztumoren schon bei chronischer Gastroenteritis, bei Syphilis, Rachitis und nach dem Überstehen vieler Infektionskrankheiten, Masern (Stoos) für längere Zeit vorhanden sein können. Zum größten Teil handelt es sich dabei um entzündliche Pulpitis; bei erheblicher Anämie kommt aber auch vikariierende Erythropoëse und Myelopoëse in Frage, und diese beiden Vorgänge erzeugen auch den großen Milztumor der Anaemia pseudoleucaemica infantum. Alle diese oft ganz erheblichen Milzvergrößerungen gehen mit der Zeit zurück und haben keine engere Beziehung zu Pseudoleukämie.

Auch beim Erwachsenen kommen natürlich viele Milztumoren für Pseudoleukämie nicht weiter in Betracht, können aber im speziellen Falle ernstliche diagnostische Schwierigkeiten bereiten, so der oft viele Jahre andauernder Milztumor nach Malaria, bei tertiärer Lues, bei Leberzirrhose. Bedeutende, jahrelang bestehende Schwellung der Milz sah ich bei perikarditischer Pseudoleberzirrhose. Erhebliche dauernde Vergrößerung ist bei Infantilismus beobachtet und auch von mir gesehen worden. Polyglobulie erzeugt fast immer Milztumor. Bei schweren Anämien zählt eine ansehnliche Milzschwellung nicht zu den Seltenheiten (spodogene oder erythropoëtische Vergrößerung). So ist bei perniziöser Anämie gar nicht so selten eine deutlich palpable Milz vorhanden.

Nach Ausschluß all dieser Verhältnisse kommen bei erheblicher isolierter Milzvergrößerung in Frage wiederum Lymphocytome und Granulome. Zu den ersteren zählt das isolierte Milzlymphosarkom. Ferner fällt in Betracht, daß mitunter bei aleukämischer generalisierter Affektion der Milztumor außerordentlich prädominiert und die Lymphdrüsen makroskopisch wenig, mikroskopisch freilich bedeutend affiziert sein können.

Unter den Granulomen ist die isolierte Milztuberkulose zu erwähnen, die gewöhnlich große verkäsende Knoten mit viel Tuberkelbacillen aufweist und mithin vom tuberkulösen Granulom im engen Sinne abweicht, aber eben doch klinisch, wie ich aus eigener Beobachtung weiß, als sehr großer Milztumor stark in Differentialdiagnose kommen kann.

Zu granulomatösen entzündlichen Affektionen stehen in enger Beziehung jene als Megaloplenie, Splenomegalie und Bantische Krankheit bezeichneten sehr großen Milztumoren, das Gros jener Fälle, die einst als lienale Pseudoleukämie im System eingereiht wurden. Ich werde ihnen eine eingehende Besprechung widmen.

Noch muß ich der Bezeichnung Anaemia splenica einige Worte schenken. Zuerst gebrauchte Griesinger in seiner Klinik diesen Ausdruck

für große Milztumoren mit Anaemia, und sein Assistent GRETSEL hat 1866 einen dieser Fälle publiziert. Nach der Schilderung lag ein generalisiertes Lymphocytom vor (alle Lymphdrüsen, Milz, Leber beteiligt), das aleukämisch sich verhalten hatte. Ich würde aus dem Leberbefund freilich die Annahme des Überganges in Lymphämie wagen. Jedenfalls ist für diesen Fall der Ausdruck Anaemia splenica ganz unglücklich und unannehmbar. Später griff STRÜMPELL 1876 die Bezeichnung wieder auf. Der betreffende Krankheitsfall ist aber eine ausgezeichnet beschriebene, durchaus typische BIERMERsche Anämie[1]. Die Milz war nur kurze Zeit „gerade deutlich palpierbar", später und bei der Sektion nicht vergrößert. Es ist geradezu schauerlich, was in der hämatologischen Literatur nachher alles mit diesem STRÜMPELLschen Fall, natürlich ohne Nachlesen der Originalpublikation, identifiziert wurde. Die scharfsinnigsten Schlüsse über die Natur dieses Milztumors, der gar nicht histologisch untersucht worden ist, kann man finden, und werden mit dem Ton voller wissenschaftlicher Sicherheit niedergeschrieben.

Italienische Autoren bezeichneten später alle bei anämischen Kindern gefundenen Milzvergrößerungen als Anaemia splenica, eine Begriffsfassung, die so vage ist, daß sie jede Bedeutung verliert. Am richtigsten würde daher der Name ganz der Vergessenheit übergeben (NAEGELI, Fol. haem. 1905).

Als myelogene Pseudoleukämie hat man das multiple Myelom der Knochen bezeichnet. Auf dieses eigenartige Krankheitsbild muß ich genauer eingehen, bevor über die Berechtigung der Bezeichnung weiteres gesagt werden kann.

EINTEILUNG DER PSEUDOLEUKÄMIEN.

Pseudoleukämie ist eine weit ausgebreitete Affektion des lymphatischen Apparates (Lymphdrüsen, Milz, Knochenmark), deshalb ähnlich einer Leukämie, aber ohne typisches leukämisches Blutbild.

A. **Lymphocytome.** Ausschließliche Lymphocytenwucherung.

I. Aleukämische generalisierte Lymphocytomatosis. Systemaffektion. Systemaffektion des lymphatischen Gewebes, generalisiert von vornherein. Der Ort der stärksten Wucherung, ob Lymphdrüsen, Milz, Knochenmark, Periost, ist ohne prinzipielle Bedeutung und durch sekundäre Momente bedingt. Infiltrierende oder nicht infiltrierende Formen können nicht prinzipiell getrennt werden.

Viele Affektionen verlaufen sublymphämisch; manche gehen in lymphatische Leukämie über, die auch nicht prinzipiell verschieden ist. Einzelne Fälle mit Grünfärbung (Chlorome).

[1] Volles klinisches Bild BIERMERscher Anämie. Megaloblasten, Remissionen. 4 Recidive. Tod.

II. Lymphosarkomatosis (KUNDRAT). Wahrscheinlich maligner Tumor. Lokalisierte, von einer Lymphdrüsengruppe ausgehende Affektion, nie generalisiert. Leber und Milz oft klein, nicht oder wenig beteiligt. Wachstum lokal infiltrativ. Außerdem Infektion der benachbarten Lymphdrüsen auf dem Lymphweg. Seltener hämatogene Metastasen.

[III. Lokales Lymphosarkom eines Organes ist auch ein Lymphocytom, aber gehört nicht zur Pseudoleukämie.]

B. **Granulome.** Entzündliche Granulationsgeschwülste mit vielen Zellen des Bindegewebes. [Lokalisierte gehören nicht zur Pseudoleukämie], generalisierte:

I. Malignes Granulom. Erreger unbekannt.

II. Tuberkulöses Granulom, histologisch in verschiedenen Formen.

III. Luetisches Granulom.

Allgemeine Literatur über Pseudoleukämien.

BENDA, Verhandlungen d. deutsch. Path. Ges. 1904. — BILLROTH, Virch. Arch. Bd. 18 u. 23; Arch. f. kl. Chir. Bd. 10. — BONFILS, Soc. méd. d'observations. Paris 1856. — COHNHEIM, Virch. Arch. Bd. 33 u. allg. Pathologie. Bd. I. — FISCHER, Arch. f. klin. Chir. Bd. 55. — GRETSEL (Griesinger), Berl. kl. W. 1866. S. 212. — HODGKIN, Med. chir. Trans. 1832. Bd. 17. — KUNDRAT, Wien. kl. W. 1893. Nr. 12. — LANGHANS, Virch. Arch. Bd. 54. S. 509. — PAPPENHEIM, Arch. f. Chir. Bd. 71; Zeitschr. f. kl. M. Bd. 52. — PINKUS, Nothn. Sammlung. Bd. VIII. — RIBBERT, Geschwulstlehre. — TROUSSEAU, Gaz. des hôp. 1857. S. 577. — TÜRK, Wien. kl. W. 1903. Nr. 39. — STERNBERG, Zeitschr. f. Heilk. Bd. 19. 1898; Primärerkrankungen. Wiesbaden 1905. — VIRCHOW, Die krankhaften Geschwülste. Bd. II. S. 557. — WINIWARTER, Österr. med. Jahrb. II. 1877. — WUNDERLICH, Arch. f. Heilk. 1858.

I. Aleukämische (generalisierte) Lymphocytomatosen (NAEGELI).

Aleukämie (PAPPENHEIM), echte Pseudoleukämie (PINKUS), aleukämische Lymphomatosen (TÜRK), Lymphocytom [zum Teil] (RIBBERT).

Diese Affektion ist nicht gerade selten. Dem Wesen nach handelt es sich durchaus um den gleichen Prozeß wie bei lymphatischer Leukämie[1]; aber es kommt nicht zu einer bedeutenden Lymphocytenzahl im Blute. Warum diese Zellausfuhr fehlt, ist uns vollkommen unbekannt. In der Mehrzahl der Fälle freilich ist eine vermehrte Lymphocytenmenge im Blute doch vorhanden, wie PINKUS als eine theoretisch und oft auch diagnostisch

[1] Deshalb habe ich beide Affektionen schon bei der Lymphämie nicht scharf getrennt. Hier folgt eine kurze Skizierung aus theoretischen Gründen und zur leichteren Diagnose des Leidens; auch gehe ich besonders auf jene Fälle ein, die dauernd aleukämisch verlaufen sind.

ungemein wichtige Tatsache festgestellt hat. Schon ORTNER hatte auf die Bedeutung der relativen Lymphocytose hingewiesen. Mithin reduziert sich der Unterschied gegenüber lymphatischer Leukämie nur auf quantitative Verhältnisse des Blutes.

Manche Lymphämien haben ein kürzeres oder längeres aleukämisches Vorstadium. Ist einmal endgültig die große Vermehrung im Blute eingetreten, dann verlaufen die Erkrankungen akut. Eine Ausnahme von dieser Regel bilden vorläufig nur die Fälle von ASKANAZY und NAUNYN.

Indessen braucht es keineswegs in jedem Falle zu einem wirklich leukämischen Blutbilde zu kommen, und kenne ich mehrere hierher gehörige persönliche Beobachtungen, die selbst im Verlauf von Jahren aleukämisch geblieben sind. Zahlreiche Fälle enthält auch die Literatur.

Mit jeder Sicherheit sind jetzt auch akute und perakut verlaufende Fälle von Aleukämie bekannt. Eine bisher gehörige, bereits S. 316 erwähnte Beobachtung machte ich im Jahre 1905. Seither sind von MOSSE und von OSWALD MORITZ völlig entsprechende Erkrankungen mitgeteilt worden. Es handelt sich dabei um das ausgeprägte Bild des Morbus maculosus Werlhofii; aber die Sektion ergibt in Lymphdrüsen, Milz und Knochenmark eine starke lymphatische Wucherung. Trotzdem haben in meinem Falle Lymphdrüsenschwellungen so gut wie völlig gefehlt, und ist die Milz nicht palpabel gewesen.

Weitaus häufiger sind chronische Verlaufstypen. Dabei kann man überall Lymphdrüsen und einen erheblichen Milztumor nachweisen. Manchmal sind Schwellungen der Lymphdrüsen nicht gerade stark vorhanden und ist die Milz dafür besonders groß. Zumeist freilich besteht auch hier das für Lymphämie gewöhnliche Verhältnis: zahlreiche große Lymphdrüsen und mäßige Milzschwellung. Vollkommen der Lymphämie entsprechend findet man Infiltrate in der Haut (LINSER und BAERWOLF, SEDZIAK, DUTOIT, OETTE, NOTTHAFT, ROMBERG), in der Mamma (PFEIFFER, LAUBER, ROMBERG), in der Orbita, in den Augenlidern (AXENFELD, BERL, BRONNER, BOERMA, DUTOIT, HOCHHEIM usw., eig. B.), in der Wange (BERL, AXENFELD, eig. B.) und bei der Sektion dann auch in den Schleimhäuten des Magen-Darmtraktus und den serösen Häuten.

Auch Erythrodermie und urticariaähnliche Hautveränderungen kommen vor. Pruritus ist nicht selten; sogar Priapismus wie bei Leukämie ist beobachtet.

Blutbefund. Eine gewisse Anämie fehlt nur selten, wird im längeren Verlaufe allmählich deutlicher und bei den akuten Fällen infolge hämorrhagischer Diathese bald ungemein hochgradig. Die wichtigste Erscheinung ist die relative Lymphocytose. In der Mehrzahl der Fälle ist sie vorhanden, auch bei normaler oder nur mäßig gesteigerter Leukocytenzahl. Leider ist sie in einzelnen Beobachtungen dauernd oder vorübergehend nicht

deutlich genug, wodurch natürlich die Diagnose schwierig oder eventuell unmöglich wird (siehe S. 319 u. 320). Gar nicht selten betragen die Lymphocytenwerte aber 70—80—90% bei 5000—10 000 Leukocytengesamtzahl.

Noch fast wichtiger ist das Vorkommen jener bereits bei der Lymphämie erwähnter atypischer Lymphocyten, besonders der Riesenformen, wie denn überhaupt all das für lymphatische Leukämie gesagte (S. 317) Wort für Wort nur quantitativ gemildert, auch für die Aleukämie gilt.

Fieber kommt nicht häufig vor, und ist, wenn vorhanden, irregulär und nicht hochgradig. Perioden hoher Fieber mit typhösem Verlaufscharakter, die andere Pseudoleukämien so gewöhnlich begleiten, fehlen hier. Diazoreaktion habe ich in vier eigenen Beobachtungen vermißt, auch in der Literatur finde ich keine positive Angabe.

Der Verlauf ist oben bereits geschildert worden. Im allgemeinen dauert das Leiden länger als Lymphämie. Die Patienten bleiben auch ganz wohl erwerbsfähig. Mit der Zeit ist die Kachexie aber immer weniger aufzuhalten. Zuletzt ist hämorrhagische Diathese häufig. Darminfiltrate und Geschwülste führen oft zu tödlicher Perforativperitonitis.

Die Sektion und die eingehende histologische Untersuchung ergibt bis in die kleinsten Einzelheiten jenes Bild der lymphatischen Wucherung, daß wir bei der Lymphämie geschildert haben; lediglich fehlt eine nennenswerte Zahl von weißen Blutkörperchen in den Gefäßen. Die Wucherung kann aggressiv (eig. B.) oder nicht aggressiv sein.

Nekrosen fehlen meist vollkommen. Ab und zu, gewöhnlich in geringer Ausdehnung, sind solche vorhanden. Man sieht dann bei mikroskopischer Untersuchung noch die Zellgrenzen der Lymphocyten, obwohl eine Färbung nicht mehr gelingt. Niemals ist ein anderes Gewebebild vorhanden, außer bei Nekrosen, die Infiltrate des Darmtraktus betreffen, infolge Sekundärinfektion. Alsdann ist auch Perforativperitonitis nicht selten.

Therapie. Die Röntgenbehandlung vermag die Schwellungen prompt zurückzubringen; auch Arsenerfolge sind mitunter sehr ausgesprochen. Leider schützen all diese Mittel auch hier nicht das Leben des Patienten auf die Dauer, wenn immerhin unzweifelhaft der Tod wesentlich hinausgeschoben werden kann.

Die Diagnose kann spielend leicht, schwierig oder auch vollkommen unmöglich sein. Bestehen neben Lymphdrüsen- und Milzschwellung Infiltrate in den Augenlidern, in der Mamma, in der Wange, im Rachen, im Larynx, in der Haut, so wissen wir aus der Literatur, daß derartige Lokalisationen nur den Lymphocytomen, niemals den Granulomen zukommen. Ferner zeigt das Bestehen einer erheblichen Lymphocytose besonders beim Vorkommen ausgesprochen atypischer Formen, daß eine spezifische Wucherung des lymphatischen Gewebes vorliegen muß. Indem aber der Ausschluß einer Lymphämie und der lokalisierten Lymphosarkomatose wohl immer

leicht gelingt, so ist die Diagnose gegeben. Freilich muß ich auch hier in bezug auf die Bewertung der Lymphocytenprozentsätze und der Atypien in der Zellbildung auf das S. 319 u. 320 Gesagte nachdrücklich verweisen.

Auch auf die Verhältnisse der Temperatur und der Diazoreaktion will ich noch hinweisen, ferner darauf, daß die Lymphdrüsen und Infiltrate fast nie so hart werden wie beim Granulom; denn eine vollkommene oder auch nur eine hochgradige Induration ist nie beobachtet worden.

Ferner ist der weit ausgesprochenere Erfolg der Radio- und Arsentherapie diagnostisch in jenen Fällen wichtig, in denen Infiltrate vermißt werden oder der Blutbefund nicht charakteristisch ist.

Wenn man nur Lymphdrüsen- und Milzschwellung findet, so bleibt die Diagnose in dubio, und kann nur durch längere Beobachtung und sorgfältigste Kontrolle des Blutbefundes allmählich gesichert werden.

In perakuten Fällen ohne hohen Lymphocytenprozentsatz und ohne Lymphdrüsen- und Milzvergrößerung ist eine Diagnose unmöglich. Man kann höchstens bei dem Symptomenbild des Werlhof und Fehlen einer bakteriellen Infektion an Aleukämie denken.

Literatur der aleukämischen (generalisierten) Lymphocytomatosen.

Affanassjew, St. Petersb. m. W. 1879. S. 107. — Ahlström, Klin. Monatsbl. f. Augenh. 1904. Bd. 42. II. S. 276. — Arning, Deutsch. m. W. 1891. Nr. 51. — Assmann, Zieglers Beitr. 1907. Bd. 41. — Axenfeld, Gräfes Arch. 1891. Bd. 37. S. 102. Auge (Lit!). Münch. m. W. 1904. S. 1128. — Becker, Deutsch. m. W. 1901. Nr. 42. Sublymph. — Berl, Beitr. zur Augenheilk. 1899. Bd. 4. S. 498. — Berthenson, Petersb. m. W. 1879. Nr. 12. — Beyer, I.-D. Rostock 1904. Fälle 1—3. — Billroth, Wien. m. W. 1871 S. 1066. — Blumer, Ref. fol. haem. 1907. S. 458. Sublymph. — Boerma, Gräfes Arch. Bd. 40. 1894. S. 219. — Bronner, Verhandlgn. intern. Ophth.-Kongr. Edinburgh 1894. S. 202. — Cohnheim, Virch. Arch. Bd. 33. 1865. — Collins, Ophth. Hosp. Reports. XIII. S. 248. — Claus, I.-D. Marburg 1888. 3 Fälle. — Diettrich, Prag. m. W. 1886. S. 421. — Dreyer, Deutsch. m. W. 1899. V. B. S. 257. — Dutoit, Gräfes Arch. Bd. 48. 1903. — Dyrenfurth, I.-D. Breslau 1882. — Eberth, Virch. Arch. Bd. 49. 1870. — Falkenheim, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 55. 1904. — Freudweiler, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 64. 1901. — Frisch zit. bei Ortner, S. 937. — Göppert, Virch. Arch. Bd. 144. — P. Grawitz, Deutsch. m. W. 1890. S. 458 u. 506. — Gretsel, Berl. kl. W. 1867. — P. Grawitz, Virch. Arch. Bd. 76. Fall I. — Gussenbauer-Chiari, Prag. m. W. 1882. S. 438 u. 1883, S. 414. — Hammer, Virch. Arch. Bd. 137. 1894. — Hérard, Arch. génér. 1865. — Hochheim, Gräfes Arch. 1900. Bd. 51. II. S. 347. Auge. (Lit.!) — Jancowski, I.-D. Berlin 1902. Sublymphämisch. — Joseph, Deutsch. m. W. 1889. Nr. 46 u. 1891, S. 1373. Haut. — Israel-Lazarus, Deutsch. m. W. 1890; I.-D. Berlin 1890. — Katzenstein, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 56. — Klein, Berl. kl. W. 1890. S. 714. Centralbl. f. inn. M. 1903. S. 817. — Kümmel, Verhandlgn. d. d. Otol.-Ges. 1896. Nürnberg. — Lannelongue, Gaz. des hôp. 1872. S. 321. — Kraus, Med. Klinik. 1905. Sublymph. — Lauber, Wien. kl. W. 1903. S. 937 u. 1003. Sublymph. — Linser, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 80. 1906. Sublymph. 2 Fälle. — Löwenmeyer, Berl. kl. W. 1890. — Marchand, Berl. kl. W. 1886. S. 486. — Metz, I.-D. Halle 1894.

Fall I. — C. Meyer, I.-D. Göttingen 1889. — O. Moritz, St. Petersb. m. W. 1906. Nr. 36; Fol. haem. 1907. S. 627. Sublymph. — Mosse, Festschrift f. Senator. 1904. Naturf.-Vers. Breslau 1904. — A. Müller, I.-D. Zürich 1894. Fall 2. — E. Müller, Berl. kl. W. 1867. Nr. 42. Wenigstens Fall 5. — Nicolau, Annal. de Derm. et de Syph. 1905. Sublymph. — Nothnagel Festschr. f. Virchow 1891. — Notthaft, Zieglers Beitr. Bd. 25. 1899. — Oette, I.-D. München 1897. — Ortner, Wien. kl. W. 1890. S. 677. — Pappenheim, Arch. f. Chir. Bd. 71. — Pfeiffer, Wien. kl. W. 1897. S. 548. — Pfister, I.-D. Würzburg 1902. — Pinkus, Arch. f. Derm. u. Syph. 1899. Bd. 50. — Powell, Trans. path. Soc. Bd. 21. — Reckzeh, Char.-Ann. Bd. 29. Fall 4 u. 7. Sublymph.; Zeitschr. f. kl. M. Bd. 50. 1903. Fall 7. Sublymph. — Ribbert, Virch. Arch. Bd. 102. — Rosenfeld, I.-D. Halle 1891 (= ak. Lymphämie). — Romberg, Deutsch. m. W. 1892. S. 419. — Rosenstein, Virch. Arch. Bd. 84. — Runeberg, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 33. 1883. — M. B. Schmidt, Die Verbreitungswege usw. Jena 1903. Fall 1. — Schmidt-Rimpler, Nothn. Sammlung. II. Aufl. 1905. S. 417. — R. Schulz, Arch. der Heilk. Bd. 15. 1874. — Schur, Wien. kl. W. 1903. S. 123. Fall 2. — Schwarz, Wien. m. W. 1904. S. 1431. — Sedziak, Gaz. lekarska 1892. Nr. 44. Nach Virch. u. Hirsch. — Simon, Americ. Journ. 1906. Sublymph. Formen. — Sternberg, Primärerkrankungen. Wiesbaden 1905. — Tomasi-Crudeli, Virch. u. Hirsch, Jahresber. 1871. I. S. 178 (wie ungefärbtes Chlorom). — Troje, Berl. kl. W. 1892. S. 285. Übergang in Leuk. — Türk, Wiener kl. W. 1903. S. 1073. Sublymph. — Türk u. Helly, Wien. m. W. 1907. S. 399. — Wallenfang, Virch. Arch. Bd. 176. 1904. Mikuliczsche Krankheit. Lit.! — Westphal, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 51. 1892. — Wilden, I.-D. Göttingen 1898. Als ak. Pseudoleuk. — Wissemann, I.-D. Bonn 1888. — Zahn, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1885. Bd. 22.

II. Die Lymphosarkomatose[1] (Kundrat)

ist die zweite Erscheinungsform des Lymphocytoms, und dadurch charakterisiert, daß es sich um ein lokal beginnendes Leiden handelt, das zwar allmählich weitere Lymphdrüsengruppen zu infizieren vermag, nie aber eigentlich generalisiert auftritt. Die meisten hierher gehörigen Erkrankungen haben daher nichts zu tun mit dem klinischen Syndrom der Pseudoleukämie, die eben eine generalisierte Affektion des lymphatischen Apparates bedeutet. Gleichwohl ist hier entschieden der richtige Ort, diese Krankheit zu besprechen, einmal weil die Verwandtschaft zu Aleukämie sehr groß ist und von manchen Autoren die Lymphosarkomatose sogar als weitere Entwicklung desselben Leidens angesehen wird; dann aber besonders deshalb, weil schließlich doch so zahlreiche Lymphdrüsengruppen erkranken, daß wenigstens klinisch an Generalisierung des Prozesses wohl gedacht werden könnte.

Als Typus dieses Leidens will ich die mediastinale Lymphosarkomatosis schildern. Es erkranken die mediastinalen Lymphdrüsen zunächst isoliert,

[1] Das Lymphosarkom Virchows enthält zwar vorwiegend wohl Lymphosarkomatosen, aber unzweifelhaft auch Granulome.

bilden mächtige Tumoren unter Confluenz der einzelnen zahllosen Drüsen, drängen die Lungen zur Seite und (besonders charakteristisch!) von der Spitze ab, infiltrieren allmählich aber alle Nachbarorgane, wie besonders das Perikard, wuchern auf dem Herzen flächenhaft weiter und durchsetzen die Herzmuskulatur bis ans Endokard. Andererseits dringt die Wucherung ins Lungengewebe ein, entweder direkt, oder viel häufiger längs der Lymphwege, Gefäße und Bronchen, die mantelförmig von lymphatischem Gewebe umscheidet sind. Auch in den Wirbelkanal kann das Gewebe eindringen und dann zu Paraplegie führen. Die Venen und Arterien werden eingemauert, die Wand auch oft infiltriert, nie aber kommt es zu eigentlichen Gefäßeinbrüchen. Wir sehen hier dasselbe Verhalten wie bei leukämischen Infiltraten. Sie nisten sich überall ein, wachsen zwischen allen Spalten durch, breiten sich im Zwischengewebe so mächtig als möglich aus, aber zerstören weder die Muskulatur noch die Gefäße in der Art maligner Tumoren. Deshalb steht denn auch KUNDRAT nach dem Studium von 50 Fällen dieser Art nicht an, einen eigentlichen malignen Tumor auszuschließen und eine Vegetationsstörung des lymphatischen Gewebes anzunehmen.

Unzweifelhaft sind diese Wucherungen von den eigentlichen Sarkomen prinzipiell verschieden, und auch RIBBERT, der in der Gesamtgruppe des Lymphocytoms maligne Tumorbildung sieht, ist seit langer Zeit für die Sonderstellung des Lymphosarkoms gegenüber allen anderen Sarkomen eingetreten.

Bei diesem lokal infiltrativen Wachstum der Lymphosarkomatosis bleibt es aber nicht. Mit der Zeit werden auf dem Lymphweg benachbarte Lymphdrüsengruppen ergriffen. Dabei wuchert eine sekundär affizierte Cervicaldrüse z. B. nicht in toto als Hyperplasie, wie bei den Systemaffektionen, so daß infolge der allgemein gesteigerten Zellbildung Follikel und Marksubstanz in einen Lymphocytenhaufen zusammenfließen, sondern, wie dies RIBBERT so instruktiv in seinem Lehrbuch darstellt, es entsteht in der Drüse eine lokale, tumorähnliche Wucherung. Zuletzt sollen nach KUNDRAT auch Blutmetastasen erfolgen können in weitabliegenden Organen. Dies ist wohl der Fall, wenn man auch in der Haut und im Knochenmark zahlreiche Metastasen findet (eig. B.); während in vielen Fällen das Knochenmark sonst nicht direkt affiziert ist.

Relativ sehr wenig und vielfach gar nicht beteiligt sind Milz und Leber, und gerade hier fehlt trotz langen Bestehens der Krankheit jene für Allgemeinaffektion so ungemein beweisende, regelmäßig in jedem Interstitium vorhandene, lymphatische Zellbildung.

In gleicher Weise können die abdominalen, cervicalen, inguinalen Lymphdrüsengruppen erkranken; aber auch von den follikulären Gebilden der Schleimhäute gehen ganz ähnliche Lymphosarkomatosen aus. Bekannt sind die sogenannten Lymphosarkome des Dünndarms, des Magens, be-

sonders auch des Rachens. Recht bezeichnend ist der Umstand, daß auf den Schleimhäuten die Wucherung stets flächenhaft erfolgt, ob nun primäre oder sekundäre Affektion vorliegt.

Die Folgen der Lymphosarkomatosen sind ganz von dem Ort der Wucherung abhängig und äußern sich in Druck- und Stauungsphänomenen, die wesentlich zum Erkennen des Leidens beitragen. Recht oft kommen auch Thrombosen vor. Infolge von Druck auf Nervenstämme treten manchmal sehr heftige Schmerzen auf. Darmsarkome ulcerieren und erzeugen tödliche Peritonitis.

Der Blutbefund der Lymphosarkomatosen ist in der Literatur nur selten verzeichnet. Mehrfach wird ausdrücklich Reduktion der Lymphocytenwerte notiert.

In der Tat muß auch infolge Zerstörung der Lymphocyten bildenden Organe mit der Zeit eine Abnahme der Lymphocyten erwartet werden; denn ein Übertritt der pathologisch gewucherten abnormen und biologisch ganz verschiedenen Zellen ins Blut dürfte nur ganz ausnahmsweise vorkommen.

In eigenen, ca. zwölf Fälle betreffenden Beobachtungen, ist die Reduktion der Lymphocyten oft sehr deutlich, mitunter indessen auch geringgradig.

Einige Beispiele:

Fall U. L. s. des Rachens, der Nase u. ihrer Nebenhöhlen, L. 5800, *L.* 18%, Atypien oft.

Fall M. L. s. mediastini, Hgl. 60%, L. 7000, *L.* 15%.

Fall W. L. s. mediastini, Hgl. 80%, L. 10 400, *L.* 7%!

Fall S. L. s. mediastini, Hgl. 95%, L. 8600, *L.* 15%.

Fall M. L. s. mediastini, Hgl. 110%, L. 7200, *L.* 27%. Atypien.

Fall V. L. s. mediastini, Hgl. 90%, L. 21 600, N. 92%, *L.* 2%!

Fall B. L. s. pharyng. Hgl. 100%, L. 6800, *L.* 19%.

Fall W. L. s. gl.retroperit.Hgl. 40%, R. 3,036 000, L. 4600, *L.* 16%.

Fall H. L. s. mediastini, Hgl. 80%, L. 11 460, *L.* 6%!

Fall M. L. s. mediastini, großzellig, L. 41 500, N. 84,4%, *L.* 6%, My. 4%.

Hier war die Ausdehnung des Prozesses eine ungeheuere. In der Haut und im Knochenmark fanden sich Metastasen zahlreich. Von hohem theoretischen Interesse ist die hochgradige neutrophile Leukocytose, unzweifelhaft infolge der Knochenmarksmetastasen. Man sieht hier, daß die Lymphosarkomatosis biologisch ganz andere Reaktionen auslöst als ein generalisiertes Lymphocytom (Aleukämie oder Lymphämie), trotz außerordentlicher Ausdehnung nicht zu Lymphocytose führt, und damit gerade sich als biologisch durchaus wesensverschieden charakterisiert.

Atypische Lymphocyten werden in der Literatur bisher nicht erwähnt. Ich selbst sah mehrmals vereinzelt große Formen, aber nicht gerade Riesenexemplare.

Eine Anämie kommt in vielen Fällen niemals zustande, in anderen wird sie hochgradig, manchmal unzweifelhaft wegen Befallenseins des Knochenmarkes.

Bei den Patienten entwickelt sich mit der Zeit fortschreitende Abmagerung und Kachexie. Fieber fehlt meistens, kommt aber doch auch öfters vor, freilich nur mehr ab und zu als erhöhte Abendtemperatur. Diazoreaktion fehlte in meinen Fällen, so lange die Kachexie nicht gerade hochgradig war.

Der Verlauf ist ein chronischer. Fall S erstreckte sich über 6 Jahre, aber bei deutlich klinisch manifestem Befund wird eine Dauer von 1—2 Jahren nur selten überschritten. Besserungen sind nicht häufig. Gewöhnlich nimmt das Leiden einen stetig progressiven Verlauf. Komplikationen aller Art sind sehr zahlreich als Folge von Kompressionserscheinungen. Die Patienten sterben zumeist an Herzmuskelinsuffizienz (oft plötzlich) und Stauung, wie unter hämorrhagischer Diathese.

Die Therapie ist nicht vollständig machtlos. Arsenremissionen werden mitgeteilt, und bei Fall V sah ich einen glänzenden Röntgenerfolg, freilich nur vorübergehend. Die Wucherung hatte bereits vor dem Sternum einen mehrere Zentimeter hohen Tumor erzeugt, der bei der Bestrahlung total verschwand; desgleichen gingen die großen Lymphdrüsen bis auf geringe Reste zurück. Tod an Rezidiv.

Die Diagnose des Leidens ist in vorgeschritteneren Fällen gewöhnlich nicht schwierig, besonders bei den mediastinalen Affektionen; doch ergibt sie sich aus der allgemeinen klinischen Untersuchung, nicht aus dem Blutbefund. Sehr wertvolle Dienste leistet die Radiologie.

Leukämie und aleukämisch generalisiertes Lymphocytom kommen zumeist nicht ernstlich in Betracht, weil ein lokalisiertes Leiden vorliegt und daher die allgemeine Drüsenschwellung fehlt. Immerhin schließt, wie wir früher gesehen haben, eine mächtige Entwicklung eines mediastinalen „Tumors" die Diagnose Leukämie keineswegs aus, wenn der Blutbefund und eine generalisierte Lymphdrüsenschwellung für Leukämie zeugen.

Ganz dieselben Erscheinungen eines Mediastinaltumors werden vom malignen Granulom des Mittelfells hervorgerufen, und hier können der Differentialdiagnose ernste Schwierigkeiten entstehen.

Lange dauernde Fieberperioden mit hohen Temperaturen, Diazoreaktion, besonders aber stark ausgedehnte Lymphdrüsenaffektion sprechen für Granulom und gegen Lymphosarkomatosis. Bei dieser kommen Hautmetastasen, freilich erst in den Endstadien, häufiger vor. Granulome haben sehr oft beträchtliche Leukocytosen mit erheblicher Vermehrung der Neu-

trophilen. Lymphosarkomatosen lassen gewöhnlich lange Zeit nur geringe Blutveränderungen entstehen. Starke Leukocytose findet sich erst bei Anämie und ausgedehntester Metastasierung, besonders in Haut und Knochenmark.

Die Röntgenstrahlen wirken weit besser bei der Lymphosarkomatose; beim Granulom sind die Erfolge sehr bescheiden.

Empfehlenswert ist die Probeexcision einer Lymphdrüse; doch kann eine erst kurze Zeit affizierte Lymphdrüse beim Granulom einen entscheidenden Befund noch vermissen lassen.

Wesen der Lymphosarkomatosis. Die meisten Autoren, jedoch nicht alle, sehen in dieser Affektion maligne Tumoren. Darin wäre allerdings ein prinzipieller Unterschied gegenüber der Systemaffektion aleukämischer Lymphocytomatose gelegen. In der Tat ist die Ähnlichkeit mit bösartigen Neubildungen gewöhnlich außerordentlich groß. Ein nicht unwesentlicher Unterschied liegt aber darin, daß das Gewebe nicht rücksichtslos durchsetzt und zerstört, sondern nur infiltriert wird, bei Erhaltensein der ursprünglichen Elemente, die höchstens sehr spät durch Druckatrophie zugrunde gehen. Darin zeigt sich ein analoges Verhalten wie bei leukämischen Infiltraten. Jedenfalls ist die Lymphosarkomatosis, auch bei Anerkennung ihrer Tumornatur, eine von Sarkom und Carcinom wesentlich verschiedene Affektion.

Literatur der Lymphosarkomatosen.

Beyer, I.-D. Rostock 1904. Fälle 4 u. 5. — Bregmann u. Steinhaus, Virch. Arch. Bd. 172. 1903. — Cervesato, Rf. Jahrb. f. Kinderh. Bd. 43. 1896. — Chiari, Wien. kl. W. 1895. S. 39. — Cohn, I.-D. Würzburg 1906. — Dufhus, I.-D. Greifswald 1895. Wenigstens Fälle 15 u. 22. — Eisenmenger, Wien. kl. W. 1895. — Elischer u. Engel, Deutsch. m. W. 1906. S. 1620. — Fortmann, I.-D. Greifswald 1902. — Gareis, I.-D. Erlangen 1897. — Glinski, Virch. Arch. Bd. 167. — Grohe, Virch. Arch. Bd. 150. — Henoch, Charité-Ann. Bd. 8. 1883. — Herrmann, I.-D. München 1898. — Hübner, I.-D. Greifswald 1895. — Huber, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 17. — Hüttenbrenner, Jahrb. f. Kinderh. 1871. S. 157. — Jung, I.-D. Greifswald 1901. — Koschier, Wien. kl. W. 1893. S. 688. — Kraft, Wien. kl. W. 1906. S. 528. — Kuhn, I.-D. Zürich 1904. — Kundrat, Wien. kl. W. 1893. S. 211, 234. — Kurpjuweit, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 77. 1903. Knochenmarkmetastasen. — Langel, I.-D. München 1902. — Lücke, Virch. Arch. Bd. 33. S. 527; Deutsch. Zeitsch. f. Chir. Bd. 2. S. 238. — Mamlock, I.-D. Breslau 1899. — Meyer-Delius, I.-D. Freiburg 1901. (Stark generalisiert.) — Nothnagel, Rf. Wien. m. W. 1904. S. 2178. — Reckzeh, Char.-Ann. Bd. 29. Fall 1. — Ribbert, Virch. Arch. Bd. 102. — Riegel, Virch. Arch. Bd. 49. — Röpke, Arch. f. kl. Chir. 1902. Bd. 66. — Ruff, Wien. kl. W. 1906. S. 531. — Schmid, Wien. kl. W. 1898. — M. B. Schmidt, Verbreitungswege. Jena 1903. Fall 3. — Schlagenhaufer, I.-D. München 1884. — Stöck, Wien. m. W. 1894. — Türk, Wien. kl. W. 1903. S. 1073 u. Wien. kl. W. 1899. Nr. 40. — Virchow, Die krankhaften Geschwülste. Bd. II. S. 728. — Weber, I.-D. Erlangen 1901.

Die Trennung der verschiedenen Gruppen des Lymphocytoms kann manchmal erhebliche Schwierigkeiten bieten. Bei Lymphämie wie bei aleukämischer generalisierter Lymphocytomatose können so große lokale Wucherungen vorliegen, daß sie als Primärtumoren imponieren, z. B. in den Fällen BEYER III, GÖPPERT, HUBER und in eigener Beobachtung. Bei Leukämie haben wir analoge Beobachtungen besprochen. Anatomisch würde man hier gerne von Sarkomen sprechen, aber viele dieser aleukämischer Affektionen zeigen überall von jeder Lymphdrüse aus infiltratives Wachstum.

Ob der Unterschied zwischen lokalisierter und generalisierter Affektion, den ich hier als viel wesentlicher betont und der Einteilung zugrunde gelegt habe, stets mit Sicherheit durchgeführt werden kann, ist noch nicht kargestellt. Zweifellos sind viele Lymphosarkomatosen regionäre Affektionen im Sinne von KUNDRAT, und erweisen sich die Lymphdrüsen anderer Gebiete, namentlich auch die Leber als nicht affiziert. Genauere neue Untersuchungen sind aber gerade in dieser Frage sehr nötig, und namentlich müssen auch die nicht vergrößerten Lymphdrüsen mit in den Bereich der Untersuchung gezogen werden.

Mitunter ist bei den aleukämischen Lymphocytomatosen eine starke periosteale Wucherung vorhanden (ISRAEL-LAZARUS, DIETTRICH I., CLAUS I., GUSSENBAUER-CHIARI). Sofern gleichzeitig generalisierte Affektion der Lymphdrüsen, der Milz usw. vorliegt, kann man darin nichts Auffallendes oder prinzipiell Abweichendes sehen. Wieder andere Beobachtungen (RUNEBERG, MARCHAND 2, P. GRAWITZ I.) verzeichnen auffallend starke Knochenmarksaffektionen, und es kann geradezu in einzelnen Fällen (M. B. SCHMIDT, CLAUS, DYRENFURTH, ZAHN, LANNELONGUE, R. SCHULZ, WESTPHAL) der Entscheid schwer werden, ob Myelom vorliegt oder nicht (siehe dieses!) — Man könnte hier von pseudoleukämischem Myelom sprechen Auch dieses Verhalten kann in keiner Weise prinzipielle Verhältnisse verwischen; denn wenn man schon bei gewöhnlichen aleukämischen Lymphocytomatosen kleine oder größere Knötchen oder diffuse Infiltrate im Mark findet, so kann ein rascheres Wachstum im Knochenmark und die Entwicklung größerer „Tumoren" noch lange nicht als etwas Besonderes oder Unerwartetes angesehen werden. Lediglich in der Nomenklatur bereiten uns derartige Abweichungen gewisse Schwierigkeiten; aber es ist eine allgemeine, im Gebiet der ganzen Naturwissenschaften überall zutage tretende Erscheinung, daß der Mensch gegenüber der Vielheit und Vielgestalt der Entwicklungsformen mit seinen Klassifikationsbestrebungen nicht überall Schritt halten kann.

Die Granulome.

Ein sehr beträchtlicher Teil der chronisch verlaufenden, weitausgedehnten Lymphdrüsenvergrößerungen beruht nach der histologischen Untersuchung nicht auf lymphocytärer Wucherung, sondern auf Entzündung und Entwicklung eines Granulationsgewebes mit starker Tendenz zur Nekrose und Induration.

Dieses Granulationsgewebe ist reich an größeren endothelähnlichen Zellen, an Fibroblasten, Epitheloidzellen, Riesenzellen und namentlich auch an kleinen Rundzellen (Lymphocyten). Diese letzteren erscheinen in den akuteren Stadien vorherrschend; bald aber erfolgt die Mischung all der genannten Zellarten, wobei namentlich die größeren endothelartigen Zellen oft recht zahlreich sein können. Das bunte Zellbild ist mit den erwähnten Gebilden noch keineswegs erschöpft; so kann man auch polymorphkernige neutrophile Leukocyten, dann mitunter außerordentlich reichlich auch polymorphkernige Eosinophile und Mastzellen antreffen. BENDA gelang der Nachweis von Fibrin in frischen Stadien.

Eigenartig und häufig ist das Vorkommen von mehrkernigen Zellen, sogenannten kleinen Riesenzellen, deren Kerne in der Mitte der Zelle liegen und nicht nach Art der LANGHANSschen Riesenzellen die Peripherie umsäumen. Indessen kommt mitunter auch dieser letztere Typus vor, ohne daß alsdann der Nachweis der Tuberkulose gelänge.

Daß es sich bei diesem Prozeß um eine chronische Entzündung handelt, ist aus der Zusammensetzung der Zellen durchaus sichergestellt.

Mit der Zeit erfolgt eine Vernarbung dieses entzündlichen Gewebes. Das bindegewebige Reticulum verdickt sich und wird hyalin. Die größeren Zellen nehmen mehr und mehr ab und bleiben nur da und dort in kleinen Nestern erhalten. Einzelne Streifen von Lymphocyten sind noch erhalten zwischen dem kernarmen Bindegewebe.

Das sind die sogenannten harten Lymphome oder Lymphosarkome, die fast ausschließlich nicht zu den Lymphocytomatosen, sondern zu den Granulomen gehören. Diese Bilder erinnern ungemein an die bei chronischer Tuberkulose in den Lymphdrüsen erfolgenden Indurationen, und zum Teil auch an die bekannte großzellige Form der Lymphdrüsentuberkulose.

Die Ähnlichkeit ist auch makroskopisch oft eine erhebliche, namentlich insofern, als eigenartige, gelbliche Nekrosen von größerem Umfang oder kleinere gelblich-grauliche Streifen und Punkte oft vorhanden sind. Die Entzündung führt auch vielfach zu einer Verbackung der Lymphdrüsen, und gar nicht selten greift der Prozeß auf benachbartes Gewebe über, das mitunter ganz rücksichtslos durchwachsen wird. Gerade diese letzteren Fälle werden dann häufig als Lymphosarkome bezeichnet, und insofern ja eigentlich nomenklatorisch mit Recht, als VIRCHOW den gleichen Zell-

befund für sein Lymphosarkom angegeben hat. Es ist aber daran festzuhalten, daß er dabei zwei ihrem Wesen nach ganz verschiedene Prozesse, Lymphocytom und Granulom, irrtümlich vereinigt hat.

Auch das Granulom hat die Eigenschaft, im lockeren Gewebe weithin fortzuwuchern. So sah ich selbst ein Eindringen in den Wirbelkanal, breite Flächenentwicklung in den Meningen des Rückenmarkes und als Folge Paraplegie.

Mitunter erweichen die zuerst sehr großen Lymphdrüsen zu eigentümlich breiigen Massen, wie denn überhaupt Nekrosen außerordentlich häufig sind.

Das hier geschilderte Granulom kann ganz lokalisiert als kleinfaustgroßer Tumor im Mediastinum (eig. B.) sitzen, ohne Kompressionsphänomene zu erzeugen, ohne ein wichtiges Organ zu durchsetzen, ohne Gefäße und Bronchen zu durchbrechen, und dennoch nach monatelangem Verlauf unter vielen Fieberperioden, Schweißen und Entkräftigung zum Tode führen. In anderen Beobachtungen trifft man ungeheuere Drüsenmassen, bald im Mediastinum, bald im Abdomen, aber zu einer wirklich generalisierten Affektion sämtlicher Lymphdrüsen kommt es nicht, wenn auch da und dort zum Teil mächtige Pakete hervortreten. Endlich gibt es aber auch Granulome, die an Generalisierung gar nicht zu wünschen übrig lassen, selbst die kleinste Lymphdrüse in ihren Bann hineinziehen, z. B. sogar die Cubitaldrüsen (eig. B.). Erst diese Formen erzeugen das vollständige klinische Bild der Pseudoleukämie.

Die Milz ist in den ausgebreiteten Fällen stets mit affiziert. Gar oft wird sie als erheblich vergrößerter Tumor palpabel; immerhin kenne ich keinen Fall, in dem eine ungewöhnlich große Milz zur Beobachtung gekommen wäre.

Auch die Leber ist vielfach vergrößert. Granulomknoten sind nicht selten und bei generalisierten Formen findet man auch zahlreiche kleinere interstitielle Einlagerungen, obwohl dieselben niemals so regelmäßig und zahlreich auftreten wie lymphocytäre Infiltrate.

Andere Knoten sind in manchen Organen des Körpers gefunden worden, so mitunter zahlreich in der Lunge (viele Fälle in der Literatur und eig. B.), oder in den Nieren (Bürger, Schwabach, Stranz, Weisshaupt, Schur, Sternberg), im Knochenmark (Has, Hitschmann und Stross, Gütig, Schwabach, Stranz, Sternberg, Westphal), ja selbst in der Muskulatur (Ferrari und Cominotti, Goppelt), höchst selten nur in der Haut (Grosz).

Sehr zu beachten ist die Tatsache, daß es beim Granulom nicht zu diffusen, flächenhaften Schleimhautinfiltraten kommt, die für lymphocytäre Infiltrate ja so typisch sind; dagegen ist Amyloiddegeneration häufig.

Das hier geschilderte anatomische und histologische Bild entspricht

den Fällen, in denen die genaueste Untersuchung und eventuell auch die Impfung von Versuchstieren keinen Anhaltspunkt für Tuberkulose ergibt. Nun sind aber in anderen Beobachtungen bei ungefähr gleichem anatomisch-histologischen Verhalten Tuberkelbacillen gefunden worden, so daß man derartige Fälle dann als „eigenartige Tuberkulose" angesprochen hat, vorwiegend produktiven Charakters. Ich muß daher die Beziehungen der Tuberkulose zu diesen Granulomen genau erörtern.

Zunächst findet man schon bei Lymphocytomen, besonders bei Lymphosarkomatosen, öfters da und dort tuberkulöse Herde. Unzweifelhaft ist das zufällige Kombination, deren Vorkommen bei jugendlichen Individuen nicht überraschen wird. Das Nebeneinander der beiden Prozesse ist daraus ersichtlich, daß an einer Stelle nur das eine oder das andere, nie aber eine eigentliche Mischung beider Erkrankungen vorkommt, und daß die Tuberkulose das gewohnte histologische Bild gibt.

Beim Granulom ist aber die Sache anders. Eigentliche, verkäsende Tuberkulosen in vielen Lymphdrüsen wird man zwar schlechtweg als Tuberkulose und nicht als Granulom erklären; aber was soll man tun, wenn da und dort einmal eine kleine Verkäsung, im übrigen aber ein typisch granulomatöses Gewebe gefunden wird? Die Schwierigkeit wird noch größer, weil man mitunter in gar nicht typisch tuberkulösem Gewebe, ohne Vorkommen von Epitheloidzellentuberkeln, ohne Riesenzellen oder Nekrosen, bei solchen Granulomatosen doch überall Tuberkelbacillen nachweisen kann. Also gibt es unzweifelhaft ein Granulom, das makroskopisch und mikroskopisch keine sicheren Anhaltspunkte für Tuberkulose aufweist, aber dennoch durch Tuberkelbacillen erzeugt worden ist. Manchmal sind die Bacillen sehr spärlich; man entdeckt sie nur an einzelnen Orten. An zufällige Kombination von Tuberkulose und Granulom wäre aber doch nur dann zu denken, wenn diese Bezirke mit säurefesten Bacillen in ihrem Aufbau histologisch ganz abweichend sind von der Struktur der anderen Lymphdrüsenpartien.

Nun kommt dazu, daß zwar manchmal in keiner Drüse etwas von Tuberkulose gefunden werden kann, aber das Individuum hat doch irgendwo im Körper, z. B. in der Lunge, im Darm, eine manifeste Tuberkulose von mäßiger Ausdehnung. Weil diese Erfahrung bei Granulom aber entschieden sehr häufig gemacht wird, so lag die Vermutung nahe, es sei das Granulom zwar nicht durch Tuberkelbacillen als solche, wohl aber durch toxische Produkte bedingt (Benda). Aus all diesen Problemen gibt es vorläufig noch keinen sicheren Ausweg. Immerhin erscheint gewiß, daß eine erhebliche Zahl von Granulomen, selbst von solchen ohne das histologische Bild des Epitheloidzellentuberkels, durch Tuberkulose erzeugt sind: **Tuberkulöses Granulom.** Dasselbe erscheint pathologisch-anatomisch in drei klinisch zumeist völlig identischen Formen.

1. Ausgedehnte Lymphdrüsenaffektion, fast überall typische Verkäsung. Dies ist gewöhnliche Lymphdrüsentuberkulose, nur sehr ausgebreitet.

2. Sehr stark ausgebreitete Affektion, geringe oder fehlende Nekrosen; erst histologisch, ist die Ätiologie klar; typische Epitheloidzellentuberkel.

3. Makroskopisch und mikroskopisch nichts Sicheres für Tuberkulose, tinktoriell Tuberkelbacillen oder bei Impfung Tuberkulose.

Von tuberkulöser Pseudoleukämie dürfte man aber nur bei generalisierter Granulomatose sprechen, also z. B. nicht in der Beobachtung von ASKANAZY (Lymphome im Mediastinum). ASKANAZY kommt allerdings das Verdienst zu, zuerst darauf hingewiesen zu haben, daß bei makroskopisch pseudoleukämisch aussehenden Drüsenvergrößerungen ohne Verkäsung und Nekrose doch der Tuberkelbacillus im Spiele sein kann.

Andererseits darf aber auch als gesichert gelten, daß es Granulome nicht tuberkulöser Natur gibt, deren Erreger erst gesucht werden müssen: malignes Granulom. Histologisch, nach dem Zellaufbau, können oft beide Formen nicht voneinander getrennt werden, und das Fehlen von Tuberkelbacillen ist noch nicht direkt beweisend.

Endlich ist noch das luetische Granulom des tertiären Lues zu erwähnen, dessen Abgrenzung rein histologisch gegenüber den anderen gleichfalls unmöglich sein kann. Die luetische Ätiologie kann daher fast nur aus dem Erfolg der Therapie erschlossen werden.

F. FISCHER, YAMASAKI, REED, WARNECKE fanden bei den Untersuchungen von Granulomen weder tinktoriell noch experimentell Tuberkelbacillen. Dagegen STERNBERG 15 mal unter 18 Fällen.

Wie gestaltet sich das **klinische Bild dieser Granulomatosen?** Ich basiere dasselbe ausschließlich auf Fälle, deren Natur durch histologische Untersuchung klargestellt worden ist.

Absolut unverkennbar ist die Tatsache, daß auch hier wieder enge Beziehungen zur Tuberkulose bestehen. Sehr häufig konstatiert man jene eigenartigen Perioden von hohen Temperaturen, die an Typhus erinnern, und die EBSTEIN als eine besondere Krankheit, „chronisches Rückfallfieber" bezeichnet hat. Mitunter ist das Auftreten des Fiebers begleitet von stärkerer Schwellung oder Verkleinerung der Lymphdrüsen. Noch häufiger sind starke Nachtschweiße vorhanden. Die Abmagerung und Kachexie der Patienten ist in die Augen springend. Vielfach trifft man (auch zahlr. eig. Beob.) starke Diazoreaktionen. Indessen kann auch Fieber und Diazoreaktion lange Zeit fehlen. Niemals beobachtete ich oder fand ich in der Literatur aber jene beim Lymphocytom so häufige hämorrhagische Diathese, höchstens Stauungsblutungen. Auch fehlen natürlich Racheninfiltrate, und Einlagerungen in die Lider, Wangen, Mamae. Hautknoten sind äußerst selten. Ziemlich häufig kommt auch hier Pruritus vor. Kompressionsphänomene sind nicht allzu selten.

Die Drüsen werden oft ungewöhnlich zahlreich und groß. Anfänglich ist ihre Weichheit geradezu überraschend. Man glaubt, sie zerfließen unter dem Finger. Mit der Zeit werden sie härter und zuletzt sehr hart. Confluenz der Drüsen ist recht häufig, kann aber auch vollkommen fehlen (eig. B.). Die Milz ist zumeist palpabel, aber mäßig vergrößert. Knochenempfindlichkeit fehlt.

Blutbefund. In einer Reihe von Fällen (so Schur, Hitschmann und Stross, Kolisch und Stejskal, Eichhorst, Crowder, Westphal, zahlreiche eig. Beob.) ist bedeutende Leukocytose gefunden worden. In eigenen Beobachtungen konstatierte ich 38 000, 45 000, 50 000 Leukocyten. Es dominierten die N. außerordentlich; aber Eos. fehlten nicht und sind absolut berechnet oft sogar vermehrt. Auf ganz niedrige Prozentsätze herabgedrückt und absolut bedeutend vermindert erwiesen sich die Lymphocyten, worin ich stets den Ausdruck der Lymphdrüsenzerstörung sah. Mitunter, bei sehr chronischen Fällen, kamen auch Perioden von Mastzellenvermehrungen vor. Öfters begegnete ich einigen Myelocyten, auch wenn Knochenmarksmetastasen fehlten.

Zahlreiche andere Beobachtungen verzeichnen leichte Leukocytosen, 10—18 000 mit gleicher Zusammensetzung wie oben. Auch mir scheinen diese Befunde noch fast häufiger als ganz bedeutende Leukocytosen.

Eines meiner eminent generalisierten Granulome, dessen tuberkulöser Charakter festgestellt werden konnte, zeigte stets Leukocytenverminderung 2—3—4000 (zahlreiche Zählungen innerhalb 2 Jahren); auch hier gab es Perioden von Mastzellen- und Eosinophilenvermehrung, aber stets waren die Lymphocyten auf wenige Hundert (300—500) reduziert. Ähnliche Leukopenie zeigen Fälle von Bäumler.

Eine Anämie kann lange Zeit oder dauernd fehlen. Einzelne Fälle führen aber doch zu mittelhochgradigen und selbst sehr schweren Formen von Blutarmut.

Polychromatische und zahlreiche basophil punktierte Erythrocyten konnte ich auch beim Fehlen jeder Anämie bei der erwähnten tuberkulösen Affektion feststellen.

Verlauf. Das Leiden scheint außerordentlich maligne zu sein, wenn es sich auch unzweifelhaft über mehrere Jahre erstrecken kann und Besserungen vorkommen. Bei generalisierten Formen ist die fortschreitende Abmagerung und Kachexie gewöhnlich nicht aufzuhalten. Besonders schlechte Prognose scheint den Fällen mit hoher Leukocytose zuzukommen; doch kenne ich davon bereits eine Ausnahme. Auch lokalisierte Granulome können außerordentlich schwer und progressiv verlaufen. Immerhin könnte hier eine Besserung und Heilung eher noch im Bereich des möglichen liegen.

Lokalisierte tuberkulöse Formen sind wohl einer Heilung zugänglich (zufällige Sektionsbefunde: eig. B.); ganz sicher ist dies der Fall bei den

luetischen, die auf spezifische Therapie „comme par enchantement" verschwinden (so auch in zwei eig. B.). Diese lokalisierten Formen darf man aber der Pseudoleukämie nur annähern, und es scheint mir sehr fraglich, ob ein generalisiertes tuberkulöses Granulom je zur Heilung gelangt.

Die Diagnose kann auch hier sehr leicht sein, aber auch recht schwer und unmöglich. Probeexcisionen sind sehr zu befürworten.

Bei generalisierter Affektion kann natürlich Leukämie leicht erkannt werden. Aleukämische Lymphocytomatose ist nach der Seite 380 entwickelten Differentialdiagnose auszuschließen. Bei hoher neutrophiler Leukocytose käme nur die Lymphosarkomatose mit starker Generalisation und Knochenmarksmetastasierung in Betracht (siehe Seite 385 und 386).

Bei lokalisierter Affektion wird eine Diagnose schwer oder unmöglich. Das maligne Granulom kann das volle klinische Bild der mediastinalen Lymphosarkomatose geben, auf dem Röntgenbild ganz gleich aussehen, Rückenmarkskompression erzeugen und grob-klinisch alle Züge des malignen Tumors im Mittelfellraum darbieten. Auf gewisse Anhaltspunkte für die Differentialdiagnose habe ich bereits mehrfach hingewiesen (besonders Seite 385 und 386).

Eine ätiologische Diagnose des Granuloms ist aus dem evidenten Erfolg der antisyphilitischen Therapie möglich. Lymphdrüsen der tertiären Lues zeigen öfters auch Erweichung und Durchbrüche nach außen. Die Wunden wollen nicht heilen, bis Quecksilber oder Jodpräparate herangezogen werden. Ein deutlicher Milztumor pflegt nicht zu fehlen. Die Leber ist groß und manchmal ausgesprochen druckempfindlich (luetische Perihepatitis).

Für die Erkennung der tuberkulösen Granulomatose besitzen wir keine durchaus sicheren Momente. Der Blutbefund scheint die Trennung nicht zu ermöglichen. Die Tuberkulinprobe ist wiederholt negativ ausgefallen, und doch war Tuberkulose vorhanden gewesen. Der Nachweis sicherer Tuberkulose in anderen Organen, z. B. in der Lunge, wird zwar gewisse Anhaltspunkte geben; unbedingt ausschlaggebend können sie leider nicht sein.

In einem meiner Fälle bestand leichte Lungentuberkulose und konnten Bacillen gefunden werden. Das mediastinale Granulom zeigte aber histologisch nicht die geringste Ähnlichkeit mit tuberkulösen Veränderungen, und Bacillen fehlten.

Die Therapie ist im allgemeinen wenig fruchtbar. Arsen und Röntgen lassen gewöhnlich im Stich oder geben nur bescheidene Resultate. Die Behandlung wird sich an allgemeine Prinzipien zu halten haben.

Mehrfach sind bei tuberkulösem Granulom starke Verminderungen der Leukocyten gefunden worden, so in eigener Beobachtung, dann in den Publikationen von Reinert, Quincke, Nowak, Reckzeh. Auch hier war der Lymphocytenprozentsatz noch niedrig. Wenn zwar diese Leukopenie öfters bei Tuberkulose vorkommt, so sind doch Fälle mit leichter Leuko-

cytose bekannt, und ganz besonders muß man sich daran erinnern, daß auch Lymphocytome mit sehr niedrigen Leukocytenzahlen verlaufen können.

Literatur der Granulome.

* Tuberkulose als Ursache des Granuloms sicher oder höchst wahrscheinlich.

Aschoff, Verhandlgn. d. deutsch. Path. Ges. 1904. — *Askanazy, Zieglers Beitr. Bd. 3. 1888. — *Bäumler, Münch. m. W. 1904. S. 40. — Barbrock, I.-D. Kiel 1890. — Baumgarten, Arbeiten. Tübingen 1899. Bd. II. — *Benda, Verhandlungen d. deutsch. Path. Ges. 1904. Diskuss. — Brauneck, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 44. — *Brentano u. Tangl, Deutsch. m. W. 1891. S. 588. — Brooks, Proc. New York path. soc. 1904. — *Brückmann, Baumgarten, Arbeiten. Tübingen. Bd. II. 1899. — *Buicliu, Rf. fol. haem. 1904. S. 178. — Bürger, I.-D. München 1896. — *Chotimsky, I.-D. Zürich 1907. — Cignozzi, Rif. medica 1906. Nr. 32. — *Claus, I.-D. Marburg 1888. — Cordua, Arb. aus d. path. Institut Göttingen 1893. — Crowder, New York med. J. 1900. — Degen, I.-D. Greifswald 1886. — *Delafield, Med. Record 1887. S. 425. — Dickinson, Path. Trans. 1870. Bd. 21. — *Diehl, I.-D. Freiburg 1892. — Dietrich, Beitr. zur kl. Chirurgie. Bd. 16. 1896. — Dreschfeld, Deutsch. m. W. 1891. S. 1175 (heterogene Fälle). — Ebstein, Berl. kl. W. 1887. Nr. 31, 45. — Eichhorst, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 61. 1898. — Falkenthal, I.-D. Halle 1884. — *Ferrari u. Cominotti, Wien. kl. Rundschau. 1900. S. 1035. — Finzi, Reforma med. 1898. — F. Fischer, Deutsche Chirurgie 1901 u. Arch. f. kl. Chir. Bd. 55. — Geigel, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 37. 1885. — Goldmann, Zieglers Centralbl. Bd. 3. 1892. — Goppelt, I.-D. Würzburg 1891. — Grosz, Zieglers Beitr. 1906. Bd. 39. — *Gütig, Berl. kl. W. 1905. S. 1067. — Has, I.-D. Würzburg 1899. — Hauser, Berl. kl. W. 1889. Nr. 31. S. 692. — *Haushalter et Richon, Arch. de méd. des enfants 1904. — *Hitschmann u. Stross, Deutsch. m. W. 1903. Nr. 21. — *Hofbauer, Wien. m. W. 1905. S. 86. Tbc. wahrsch. — Huttenbauer, Jahrb. f. Kinderh. 1871. — *Hüttig, I.-D. München 1902. — Jakobsohn, I.-D. Leipzig 1889. — Kanter, Zieglers Centralbl. 1894 u. I.-D. Breslau 1893. — Kephallinos, Wien. m. W. 1905. S. 1146. — Klein, Berl. kl. W. 1890. Nr. 31; Centralbl. f. inn. M. 1903. Nr. 34, 35. — Kloster u. Lic, Ref. fol. haem. 1906. S. 451. — Kolisch u. Stejskal, Zeitschr. f. kl. M. 1895. Bd. 27. — Langhaus, Virch. Arch. Bd. 54. — Loewenbach, Arch. f. Derm. u. Syphilis. Bd. 48. 1899. — Loncope, Bull. of the Ayer clinic. Lab. of the Pennsylv. hosp. 1903. — Lustgarten, Wien. m. Presse. 1890. Nr. 25. Lues. — Metz, I.-D. Halle 1894. — A. Müller, I.-D. Zürich 1894. Fall 1. — *Nowak, Berl. kl. W. 1905. S. 463. Wahrsch. Tbc. — Ortner, Wien. kl. W. 1890. S. 677. — Pel, Berl. kl. W. 1885, 1887. — Puritz, Virch. Arch. Bd. 126. 1891. — Quincke, Deutsch. Arch. f. kl. M. 1902. Bd. 74. — Reckzeh, Berl. kl. W. 1904. S. 712; *Charité-Ann. Bd. 29. Fälle 9 u. 10; *Zeitschr. f. kl. M. Bd. 50. 1903. Fall 8. — Reed, Johns Hop. Hosp. Rev. 1902. Vol. X. — *Reinert, Die Zählung d. Blutk. Leipzig 1891. 2 Beob. — Renvers. Deutsch. m. W. 1888. S. 753. — Reunert, Deutsch. m. W. 1905. S. 907. — *Ricker, Arch. f. klin. Chir. Bd. 50. 1895. — Ruffin, Americ. Journ. 1906. — *v. Schrötter, Wien. kl. W. 1905. S. 1110. — Schur, Wien. m. W. 1905. S. 2270; *Wien. kl. W. 1903. S. 123. — *Schwabach, I.-D. Leipzig 1899. — *Steinhaus, Wien. kl. W. 1903. Nr. 12. — *Sternberg, Zeitschr. f. Heilk. 1898. Bd. 19 u. Primärerkrankungen. Wiesbaden 1905. — Stranz, I.-D. Breslau 1878. — Troje, Berl. kl. W. 1892. Nr. 12. — *Türk,

Disk. zu HOFBAUER u. Wien. kl. W. 1903. S. 1073. — *VIRCHOW, Geschwülste, Bd. II. S. 731! — VÖLKERS, Berl. kl. W. 1889. Nr. 36. — WARNECKE, Mitteilungen Grenzgeb. Bd. 14. 1905. — WASSERMANN, Münch. m. W. 1902. S. 694. — *WÄTZOLDT u. ASKANAZY, Ziegl. Beitr. Bd. 3. — *WEISSHAUPT, Baumgarten, Arb. Tübingen 1891. Bd. I. — WESTPHAL, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 51. 1892. — WUNDERLICH, Arch. f. phys. Heilk. 1858. S. 123. — YAMASAKI, Zeitschr. f. Heilk. Bd. 25. 1904. — ZUPPINGER, Jahrb. f. Kinderh. 1904. Bd. 59.

Anhang.

MORBUS BANTI und Megalosplenie.

Wir haben bereits S. 375 eingehend über lienale Formen der Pseudoleukämie gesprochen. So muß ich hier nur kurz rekapitulieren, daß von den Lymphocytomen das Milzlymphosarkom als lokalisierte Form zu erwähnen ist; ferner muß man daran denken, daß auch bei aleukämischer Lymphocytomatose die Milz recht groß sein kann; weil aber hier stets eine generalisierte Affektion vorliegt, so sind bei genauerer Untersuchung zahlreiche, wenn auch nicht immer große, Lymphdrüsen aufzufinden.

Die Granulome befallen wohl niemals die Milz allein, sondern immer auch noch zahlreiche Lymphdrüsen dazu. Einzig die großknotige isolierte Milztuberkulose kann klinisch das Bild reiner lienaler Pseudoleukämie hervorrufen.

In einer eigenen Beobachtung dieser Art bestand ein sehr großer Milztumor mit unebener Oberfläche, Abmagerung, konstant hohes Fieber mit Morgenremissionen, geringe hämorrhagische Diathese, etwas Ascites, Dyspnoë.

R. 4 500 000, Hgl. 70—80%, L. 4000, fast nur N. 88%, keine Eos., L. 10%, Übergf. 2%, Fibrin sehr spärlich.

Die Sektion konnte außer der enormen Milz mit zahlreichen verkäsenden tuberkulösen Knoten, die viele Tuberkelbacillen enthielten, nur noch geringe Verkäsungen in einigen retroperitonealen und retrosternalen Drüsen aufdecken.

Im übrigen verweise ich auf die Arbeit von BAYER über primäre Milztuberkulose (Mitteilungen Grenzgebiete. 1904. Bd. 13).

Nun gibt es aber noch andere Affektionen, bei denen ein ganz ungewöhnlich großer Milztumor das klinische Bild durchaus beherrscht und Lymphdrüsenschwellung gar nicht oder doch nur in ganz unbedeutendem Umfange getroffen werden kann.

Es ist das Verdienst des italienischen Pathologen BANTI, die Aufmerksamkeit ganz speziell auf diese Affektion gelenkt zu haben. Er gab eine eingehende Schilderung dieses eminent chronischen Leidens, dessen Ursprung er auf primäre Veränderungen in der Milz selbst bezog. Zuerst findet sich nach BANTI ein anämisches Stadium, das 3—5, aber auch über 10 Jahre dauern kann. Der große glatte Milztumor wird dabei zufällig

entdeckt. Nicht selten kommen Fieberanfälle in längeren und ungleichen Intervallen vor. Die Zahl der Leukocyten und der einzelnen Arten wird von Banti als normal bezeichnet.

Es folgt ein Übergangsstadium von einigen Monaten, in dem sich Ikterus und Magen-Darmstörungen einstellen.

Das dritte ascitische Stadium mit stärkerem Ikterus, Fieber, fehlender Leukocytose, schwerer Anämie, dauert ½—1 Jahr und endigt oft unter schweren Darm- oder Magenblutungen. Die Sektion ergibt starke Sklerose der Milzgefäße, Untergang der Malpighischen Körper, Induration der Pulpa, starke Pfortadersklerose, atrophische Zirrhose der Leber, interlobulär und nie sehr hochgradig. Die Lymphdrüsen unverändert.

Diese Affektion kommt vorwiegend bei jugendlichen Personen vor. Eine Ätiologie läßt sich nicht feststellen, und es fehlen die bei gewöhnlicher Zirrhose angeschuldigten Faktoren.

Nach Banti hat diese Anämie eine chronische Vergiftung mit der Milz als Ausgangspunkt zur Ursache; daher trete die Endophlebitis der Milzvene zuerst und oft allein auf. In den früheren Stadien fehle jede Leberaffektion, und es entstehe diese erst durch die chronische Passage der Gifte durch die Pfortader. Als kausale Therapie hat daher Banti die Splenektomie empfohlen, und ist diese Operation bereits in einer Reihe von Fällen ausgeführt worden. Da darauf unbestreitbar Besserungen eingetreten sind, so erblickt Banti gerade hierin einen schlagenden Beweis für die Richtigkeit seiner Theorie.

In den letzten Jahren haben diese Fragen zahlreiche Forscher zum Studium und zur Kritik bewogen, und noch ist es schwer, pro und contra abzuwägen. Es kann dies hier auch nicht in erschöpfender Weise geschehen; aber man möge mir einige Ausführungen immerhin an diesem Orte gestatten.

Zunächst gleicht die ganze Entwicklung des Leidens ungemein einer Leberzirrhose, bei der große initiale Milztumoren bereits auch früher schon wohl bekannt und als präzirrhotische bezeichnet worden waren. Der Ikterus, der Ascites, die finalen Blutungen, entsprechen vollkommen gewöhnlichen Symptomen der Zirrhose.

Der chronische Verlauf ist an sich auch nichts Besonderes, und ich kenne eigene und fremde Beobachtungen, in denen Lues die zweifellose Ursache gebildet hat, und der Stadienverlauf des Leidens, die Symptome und die Sektionsbefunde in allen Einzelheiten diejenigen der Bantischen Affektion waren. Lediglich die Leberveränderungen unterschieden sich durch das Vorkommen syphilitischer Narben und Einziehungen von dem Bilde, das Banti selbst von der Leber entwirft. Diesen Unterschied, zumal er der einzige ist, kann man aber unmöglich hoch bewerten. Die

amerikanische Literatur berichtet auch von einer zunächst glücklich verlaufenden Splenektomie, auffallender Besserung des Befindens, aber Tod nach zwei Jahren, und Nachweis des luetischen Ursprunges der Leberaffektion.

Es wird aber wohl niemand die Annahme wagen, daß bei luetischer Zirrhose das ganze Krankheitsbild sich von der Milz aus entwickle, sondern unzweifelhaft sind die Veränderungen der Milz nur gleichwertige und gleichzeitige.

Sehr unglücklich war auch der Vergleich von BANTI, der die Milzbefunde als völlig identisch mit den Veränderungen bei chronischer Malaria hingestellt hat; denn die Malariamilz ist doch ein ganz gewöhnlicher sekundärer Milztumor, so daß die durch BANTI hingestellte Identität der Veränderungen die Annahme einer primären Milzaffektion histologisch sehr unwahrscheinlich macht.

Am überzeugendsten und für BANTI am wichtigsten sind unzweifelhafte therapeutische Erfolge; allein ich habe bereits eine auffällige Besserung bei sicherer Lues erwähnt. Es wäre daher möglich, daß ein großer Milztumor überhaupt schädliche Folgen hätte, ohne daß er gerade die primäre Quelle der Krankheit zu sein brauchte. In der Beweisführung besteht aber insofern vorläufig eine empfindliche Lücke, als wir über Spätresultate ganz ungenügend orientiert sind. Auch ist zunächst nicht leicht einzusehen, daß eine so hochgradig indurierte Milz die Stätte von Giftbildung sein sollte.

Von LOSSEN ist auch nachgewiesen, daß alle Äste der Pfortader an der Sklerose teilnehmen, so daß das Argument hinfällig wird, es seien nur diejenigen Abschnitte endophlebitisch verändert, die durch die Zirkulation des Giftes von Milz zu Leber betroffen werden.

Aus diesen und ähnlichen Gründen, ganz besonders aber deshalb, weil ein prägnanter Unterschied der BANTIschen Krankheit gegenüber gewöhnlicher Leberzirrhose nicht besteht, lehnen die meisten Vertreter der pathologischen Anatomie (MARCHAND, CHIARI, BAUMGARTEN) und viele Kliniker (EICHHORST, MINKOWSKI, ALBU, HOCHHAUS) die BANTIsche Theorie und die Krankheit als etwas Besonderes ab; lediglich SENATOR, GRAWITZ und UMBER (siehe unten) von deutschen Autoren sprechen sich für die BANTIsche Auffassung aus.

Eine Lösung dieses Problems bestände vielleicht darin, daß unter einem klinisch ganz oder nahezu identischen Bilde sich doch ätiologisch verschiedene Affektionen verbergen. So fällt mir der ungewöhnliche Leberbefund, wie ihn BANTI schildert, sehr auf.

Eine solche Trennung in echte und falsche BANTIsche Krankheit hat in der Tat in einer ganz besonders wichtigen Arbeit UMBER vorgenommen. Dieser Autor bewies durch genaue Stoffwechseluntersuchungen, daß bei

echter BANTIscher Affektion ein toxogener Eiweißzerfall vorliegt, der sofort mit der Splenektomie aufhört. UMBERS Patient machte denn auch eine ganz auffallend rasche Genesung durch, die zur Heilung geführt hat.

In anderen Fällen mit gleichem Symptomenkomplex fehlt aber toxogener Eiweißzerfall, und hier hält UMBER die Operation für unnütz.

Es wird sich nun fragen, ist der so glücklich verlaufende Fall von UMBER wirklich eine BANTIsche Krankheit gewesen. Da muß ich sagen nein; denn in der Milz fand sich keine Induration, nur Anhäufung roter Blutkörperchen und etwas Follikelhyperplasie; die Leber erwies sich als gering und nicht zirrhotisch verändert, und Endophlebitis hat vollkommen gefehlt. Mithin ist der von dem BANTIschen Bild abweichende Befund offenkundig, und wenn diese histologischen Veränderungen den echten Morbus Banti charakterisieren sollten, so wären BANTIS Fälle selbst unechte gewesen. Man könnte eventuell die UMBERsche Beobachtung als Frühfall erklären; aber gibt es etwas Unbestimmteres, Vieldeutigeres als Milztumor und Anämie, und wäre es etwa sonderbar, wenn durch die Exstirpation einer beliebigen Milz nachher keine Leberzirrhose entstände? Gerade solche Frühoperationen, bei denen BANTIscher Symptomenkomplex ja noch gar nicht vorliegen kann, müssen unfehlbar außerordentliche Erfolge erzielen, können indessen unmöglich für die Richtigkeit der BANTIschen Theorie herangezogen werden. Im ersten Stadium ist die Krankheit eben gar nicht diagnostizierbar.

Nun würde man wohl in der Kritik aber auch zu weit gehen können. Es scheint in der Tat, daß unter Umständen bei Milztumor und Anämie die Splenektomie überraschende Erfolge aufweist. Wie ich bereits angedeutet habe, könnte der Grund darin liegen, daß in der BANTIschen Theorie ein richtiger Kern steckt, wofür indessen erst UMBER einen genügenden Beweis geliefert hat, daß aber das von BANTI entworfene Bild der Krankheit noch kein reines und mit vielen anderen Zügen vermischt ist, ein Teil seiner Fälle daher nur gewöhnliche Leberzirrhosen darstellt, bei denen eine Operation kaum das Fortschreiten des ja unter Umständen eminent chronischen Leidens (NAUNYNS Beobachtung über 20 Jahre!) aufhalten kann.

Blutbefunde. Die Anämie bei dem grobklinischen Syndrom der chronischen Megalosplenie ohne ersichtliche Ursache ist oft mäßig, mitunter aber hochgradig und dann häufig infolge von Blutungen.

Eigene Beobachtung, 18jähriges Mädchen, luetische Zirrhose: Hgl. 60 bis 75%, L. 1600—3700, N. 66%, Lymph. 18%, E. 11%. Eigene Beobachtung, 11jähriges Mädchen: Hämogl. 70%, L. 3200, 68% N., 17% Lymph., 4⅓% Eos.

Polychromatische und basophil granulierte R. kommen vor, manchmal sogar zahlreich. Nach einer von BRUNNER ausgeführten Splenektomie sah ich trotz mäßiger Anämie eine Blutkrise mit sehr zahlreichen Normo-

blasten. Die weißen Blutkörperchen fand ich vermindert, und zwar betraf die Reduktion alle Einzelwerte, besonders aber die N. und Lymph. in ihren absoluten Werten.

Genau dieselben Befunde kann man aber bei gewöhnlicher Leberzirrhose auch erheben.

In der Literatur erwähnt besonders SENATOR die Leukopenie als wichtig. BANTI selbst sah keine Abnahme; einzelne Autoren berichten über erhöhte Leukocytenwerte; aber unzweifelhaft ist eine Abnahme der Leukocyten am häufigsten vorhanden.

Da wahrscheinlich indessen sehr heterogene Affektionen hier unter gemeinsamer Flagge segeln, so sind diese Differenzen bei den verschiedenen Untersuchungen nicht gerade überraschend.

Differentialdiagnose siehe besonders S. 375 und 376.

Literatur über Bantische Krankheit.

ALBU, Deutsch. m. W. 1904. Nr. 19, 20. — ASPELIN, Hygiea 1904; Wien. med. Presse. 1905. — BAHRDT, Münch. m. W. 1903. S. 924. — BANTI, Arch. Soc. d'anat. patol. Firenze 1883; Lo sperimentale, Vol. 48. 1894; Il Policlinico. 1898. Nr. 5; Zieglers Beitr. Bd. 24. 1898; Semaine méd. 1894. Nr. 40. — BAUMGARTEN, Wien. med. W. 1906. S. 2050. — BILLROTH, Virch. Arch. Bd. 23. 1862. Ein Fall vielleicht Banti. — BLEICHRÖDER, Virch. Arch. Bd. 177. 1904 Verein f. inn. M.; Rf. Münch. m. W. 1904. S. 361. — BOZZOLO, Rf. Münch. m. W. 1901. S. 2028. — BRUGSCH, Ref. Münch. m. W. 1906. S. 2416; Med. Klinik. 1905. Nr. 23. — BRUHL, Arch. génér. de méd. 1891; Gaz. des hôp. 1891. — CARSTENS, Journ. Americ. med. ass. 1904. S. 980. — CAUVIN, Thèse de Bordeaux 1903. — CHIARI, Prag. m. W. 1902. Nr. 14. — DOCK u. WARTHIN, Americ. J. 1904. — ERBKAMM, Deutsch. m. W. 1902. Nr. 39. (?) — FERRARINI, Lo sperimentale 1904. — FICHTNER, Münch. m. W. 1903. S. 1376. — FIELD, Americ. Journ. 1903. — GAUKLER, I.-D. Paris 1905. — GILBERT et LEREBOULLET, Revue de méd. 1904. S. 893. — GLATZEL, I.-D. Erlangen 1905. — HARRIS u. HERZOG, Deutsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 59. 1901. — HOCKE, Berl. kl. W. 1902. Nr. 16. — HOCHHAUS, Münch. m. W. 1904. S. 1410. — HUTCHINSON, Lancet 1904. — JAFFE, Chirurgen-Kongreß 1906. Berlin. — JEHLE, Wien. m. W. 1905. S. 295. — JORDAN, Mitteilgn. Grenzgebiete. 1903. Bd. 11. — KAST, Wien. m. W. 1903. Nr. 10; Prag. med. W. 1903. Nr. 20. — KRETZ, Naturf.-Versammlung Breslau 1904. — LOSSEN, Mitteilungen, Grenzgebiete. Bd. 13. Lit.! (bes. auch ital. Autoren). — LEVISON, Annals of Surgery 1903. — LICHTY, Journ. Americ. med. Ass. 1904. S. 528. — MARAGLIANO, Gaz. degli osped. 1898. — MARCHAND, Münch. m. W. 1903. S. 463; Verhandlungen d. Path. Ges. 1903. — NAEGELI, Corresp.-Bl. f. Schweiz. Ärzte. 1904. S. 279. — NAGER, Corresp.-Bl. f. Schweizer Ärzte. 1904. S. 279. — NAUNYN, Naturf.-Versammlung. Breslau 1904. — OSLER, Americ. J. 1900 u. Edinb. med. J. 1899. S. 441. — PRIBRAM, Prag. m. W. 1902. Nr. 9. — ROLLESTON, Brit. med. Journal. 1903. — SCHLESINGER, Wien. m. W. 1904. S. 2338. — SCHREIBER, I.-D. Kiel 1903. — SCOTT, Americ. Journ. 1903. — SENATOR, Berl. kl. W. 1901. Nr. 46; Deutsche Klinik. Bd. III. 1903. — SIMMONDS, Münch. m. W. 1905. Nr. 16. — SIPPY, Americ. J. 1899. — SPRINGTHORPE, Lancet 1904. — v. STARK, Münch. m. W. 1903. S. 1571. — STRICKLAND, HODGSON and ANDERTON, Lancet 1904. —

Tansini, Arch. f. klin. Chir. 1902. Bd. 67. — Thiel, Deutsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 84. 1906. — Tschistowitsch, Deutsch. m. W. 1907. S. 502. Lues! — Umber, Zeitsch. f. kl. M. Bd. 55. — Voit, Münch. m. W. 1905. Nr. 6—8. — Wentworth, Boston med. and surg. Journ. 1901. — Weil et Clerc, Gaz. des hôp. 1904.

Splenomegalie Typ Gaucher.

Gaucher hat im Jahre 1882 zuerst auf eine interessante histologische Eigentümlichkeit großer Milztumoren aufmerksam gemacht, die darin besteht, daß große Komplexe endothelähnlicher Zellen vorhanden sind. Diese Zellen sind ungewöhnlich groß, 16—32 μ, haben blasse Kerne, und Gaucher stellte zunächst die Diagnose Epitheliome primitif de la rate, zog dieselbe aber später zurück und sprach von Bindegewebshyperplasie.

Ähnliche Beobachtungen sind von Borissowa (Fall I), Bovaird, Schlagenhaufer, Picou usw. mitgeteilt worden. Das Interessante und prinzipiell Wichtige aber ist die Erfahrung, daß solche Zellkomplexe nicht auf die Milz beschränkt bleiben, sondern bei genauen Untersuchungen auch in Leber, Lymphdrüsen und sogar in Knoten des Knochenmarkes gefunden werden.

Wenn man daher die Zellen in der Leber zunächst auf Embolie von der Milz her zurückzuführen geneigt war, so ist das unmöglich, seitdem alle blutbildenden Organe als beteiligt nachgewiesen worden sind. Man kommt daher wie Schlagenhaufer zu der Auffassung einer Systemaffektion.

Durch das Moment der Generalisation unterscheiden sich diese Fälle scharf von Banti scher Krankheit und weichen bedeutend von den Schilderungen ab, die Banti und Umber verzeichnen. Die Annäherung an das maligne Granulom wird erheblich; denn dieses setzt seine Herde auch in den Interstitien der Leberacini und im Knochenmark. Histologisch bleiben indessen die Unterschiede doch bedeutend genug.

Freilich kommen ähnliche Zellen auch in Milztumoren der verschiedensten Genese vor, und werden dann gewöhnlich als Wucherungen der Lymphendothelien gedeutet (Stilling, Sasuchin bei Rachitis, Bovaird bei Tuberkulose und anderen Infektionskrankheiten, Ribbert in entzünd. Lymphdrüsen). Auch für viele der als Banti angesprochene Beobachtungen werden derartige Zellen erwähnt und gewöhnlich als Endothelwucherungen gedeutet (Senator, Harris und Herzog, Lossen, Rolleston usw.). Es scheint mir indessen doch nicht wirkliche Identität vorzuliegen. Die Schilderungen von Bovaird und Schlagenhaufer betreffen entschieden weitaus größere Zellelemente, 20—40 μ.

Die Annahme eines Endothelioms ist wohl haltlos, da ein solches doch ganz andere Metastasierung aufweisen müßte, und in der Leber gewiß nach Art eines malignen Tumors die Acini infiltrierte. Schlagenhaufer konnte

die Endothelien auch ganz gut von diesen Zellen unterscheiden. An Lymphgefäßendothelien kann man schon deshalb nicht denken, weil solche im Knochenmark nicht existieren. Höchstwahrscheinlich handelt es sich doch um Zellen des Bindegewebes. Unzweifelhaft müssen noch neue Fälle aufs sorgfältigste gesichtet werden; man wird aber gut tun, diese Affektion vorläufig als etwas Besonderes zu betrachten. Mit BANTI hat sie nur eine äußere klinische Ähnlichkeit. Die Ursache des Leidens ist unklar. Ein Fall von SCHLAGENHAUFER und derjenige von CAMERER zeigte ausgebreitete Tuberkulose; doch ist dabei eher an zufällige Kombination zu denken. Auch der Fall von GAUCHER starb nach 25 Jahren an Tuberkulose, und derjenige von BORISSOWA an Peritonealtuberkulose.

Klinisch verlaufen die Fälle so, daß ein sehr großer Milztumor viele Jahre (bis 39 Jahre!), oft kongenital schon, vorliegt, der zu Anämie, trotz großer Leber, aber nicht zu Ascites führt. Oft besteht braune Pigmentierung der Haut. Wiederholt war das Leiden ein familiäres. Der Fall BORISSOWA I, von dem ich Blutpräparate besitze, verhielt sich in bezug auf die roten Blutkörperchen wegen zahlreichen Megalocyten, Megaloblasten und hohem F.-I. ähnlich einer perniziösen Anämie. Dagegen ließ die enorme Zahl kernhaltiger Erythrocyten, die konstant vorhanden war, ferner die Leukocytose (16—22 000) mit Dominieren der Neutrophilen und mit 3% Myelocyten den Gedanken an Knochenmarksmetastasen eines malignen Tumors noch weit mehr aufkommen. Wirklich unterscheidet sich der Blutbefund in keiner Weise von jenen, bei Knochenmarkscarcinosis, geschilderten Bildern. In der Tat fanden sich denn auch Knoten im Mark der Knochen. Die Fälle von SCHLAGENHAUFER zeigen starke Leukopenie mit Reduktion aller Leukocyten, aber nur mäßige Anämie.

Literatur über Splenomegalie Typ Gaucher.

BORISSOWA, Virch. Arch. Bd. 172. 1903. — BOVAIRD, Americ. J. 1900. S. 377. — BRILL, MANDLEBAUM and LIBMANN, Americ. J. 1905. S. 491. — CAMERER, I.-D. München 1893. — COLLIER, Trans. London Pathol. Soc. 1895. Vol. 46. — GAUCHER, Thèse de Paris. 1882; La France méd. 1892. — PICOU, Bullet. Soc. anat. Paris 1895. Vol. 9. — PICOU et RAMOND, Arch. de méd. exp. 1896. Vol. 8. — SCHLAGENHAUFER, Virch. Arch. Bd. 187.

Das Myelom (KAHLERsche Krankheit).

Seit RUSTIZKY-RECKLINGHAUSEN (1873) ist zuerst bei dem Pathologen eine Krankheit bekannt gewesen, ausgezeichnet durch das multiple Vorkommen von Tumoren des Knochenmarkes, die vielfach nur auf dieses Organ beschränkt bleiben. Erst KAHLER (1889) hat von klinischen Gesichts-

punkten aus die Symptomatologie des Leidens so entworfen, daß heute die Diagnose unter Umständen leicht sein kann.

Es handelt sich um eine Affektion, die bei älteren Leuten und vorwiegend bei Männern vorkommt. Der früheste Fall ist derjenige von SENATOR bei einem 36jährigen Manne. Wiederholt wird der Ausbruch des Leidens auf traumatische Ursachen zurückgeführt.

Zuerst pflegen sich heftige „rheumatische" Schmerzen bemerkbar zu machen, öfters lokalisieren sich dieselben auf bestimmte Knochen. Es entwickelt sich fortschreitender Verfall, Abmagerung, Abnahme der Kräfte. Nervensymptome können schon sehr frühzeitig auftreten, und später sind wiederholt Paraplegien beobachtet worden. Besonders charakteristisch ist das Auftreten des BENCE-JONESschen Eiweißkörpers im Harn. Mit dem Fortschritt der Krankheit mehren sich ganz besonders diejenigen Symptome, die durch Veränderungen des Knochensystems bedingt sind. Es treten Spontanfrakturen der Rippen auf, Verkrümmungen der Wirbelsäule und heftige Knochenschmerzen bei Druck oder schon spontan. Allmählich entwickelt sich eine oft hochgradige Anämie. In manchen Fällen ist Fieber vorhanden, in anderen fehlt es dauernd.

Die Knoten sitzen vorwiegend im Rumpfskelett. Sie bleiben oft von einer knöchernen Schale umgeben und erzeugen daher spindelförmige Auftreibungen, z. B. in den Rippen. Die Farbe der vollkommen tumorähnlichen Einlagerungen ist sehr verschieden, graugelb, grau, rötlich mit allen Zwischenstufen.

Außerhalb des Knochenmarkes sind in den verschiedensten Organen gleiche Knoten gefunden worden, so in Leber und Niere (LUBARSCH, STERNBERG, P. GRAWITZ), Schilddrüse (FUNKENSTEIN), Leber (HOFFMANN, PERTIK), Ovarium (MARCHAND), Milz (REACH). SCHUR und LÖWY fanden auch an scheinbar intakten Stellen des Knochenmarkes die „Tumorzellen".

Einzelne Autoren wollen zwar nur dann von Myelom sprechen, wenn die Tumoren lediglich auf das Skelettsystem beschränkt sind; allein diese Auffassung dürfte sich doch als zu enge erweisen. Recht häufig ist das Periost infiltriert. Auch die Muskulatur wird vom Myelom durchsetzt, so schon in den Beobachtungen von RUSTIZKY und ZAHN, die aber hervorheben, daß die Wucherung keine eigentlich maligne sei und die Muskelbündel nicht zerstöre. Ähnliche Durchsetzung der Weichteile zeigen die Fälle von ABRIKOSOFF, HOFFMANN, WIELAND 5, FUNKENSTEIN, VEREBELY.

Der Name Myelom sollte nach ursprünglicher Fassung von VIRCHOW reserviert sein für Fälle, in denen Knochenmarksgewebe oder einzelne Zellen dieses Parenchyms in Wucherung kommen. RUSTIZKY nahm sogar eine reine Hyperplasie von Knochenmarksgewebe an, verhielt sich gegenüber der Auffassung eines malignen Tumors ablehnend, obwohl gerade in seinem Falle eine außerordentliche Destruktion der Temporalgegend durch

eine tumorartige Wucherung vorhanden, und dieselbe auch in den Wirbelkanal eingedrungen war.

Gemäß der Zusammensetzung des Knochenmarkes können vorkommen:

1. Myelome aus Myelocyten, sicher bisher nur der Fall Sternberg, fraglich Mac Callum.

2. Myelome aus Myeloblasten. „Zellen in Größe und Kernstruktur ganz wie bei Myelocyten, aber ohne Granula." Auf Grund dieser Befunde suchten manche Autoren, z. B. Permin, Abrikossoff, bisher eine Entstehung der Wucherung aus Vorstufen der Myelocyten wahrscheinlich zu machen.

Heute müßte die myeloblastische Natur der Zellen durch die Schriddesche Färbung sichergestellt werden.

3. Myelome aus Lymphocyten.

4. Myelome aus Plasmazellen. (Hoffmann, Aschoff, Mac Callum, Wright.

? 5. Myelome aus Riesenzellen (hierher vielleicht die Fälle von Recklinghausen, Schönenberger).

6. Myelome aus Erythroblasten. (Ribberts Erythroblastom.)

Dagegen sind alle Wucherungen, die nicht von Knochenmarksparenchymzellen abgeleitet werden können, wie Spindelzellensarkome, Endotheliome usw., aus der Kategorie der Myelome auszuschalten. Im Einzelfall mag der Entscheid freilich erhebliche Schwierigkeiten bereiten.

Noch recht unklar ist die Stellung der Myelome in Beziehung zu den malignen Tumoren und zu den Systemaffektionen der blutbildenden Organe.

Von einer sicheren Beurteilung kann vorläufig noch nicht gesprochen werden. In künftigen Fällen sollten nicht nur die Tumoren, sondern alle Organe, besonders aber Leber, Lymphdrüsen, Milz, selbst wenn makroskopisch nichts Besonderes auffällt, nach den Methoden der modernen Schnittfärbungen und außerdem auf Abstrichspräparaten untersucht werden, damit man ein Urteil darüber gewinnt, wie sich die Beziehungen zu allen blutbildenden Geweben verhalten.

Auf die nahe Verwandtschaft mit aleukämischen Lymphocytomen habe ich bereits früher hingewiesen, Seite 387.

Ich begnüge mich, hier die Auffassung einiger Autoren wiederzugeben. Rustizky: „Hypertrophierung des Knochenmarkes," „nicht im strengen Sinne bösartig." Zahn: Lymphosarkom, bösartig; ähnlich P. Grawitz, Wieland, Harbitz, Abrikossoff. Pappenheim, myelogene Pseudoleukämie. Lubarsch: Systemaffektion, ähnlich der Leukämie. „Metastasen" sind homologe autochthone Entwicklungen.

Einzelne Beobachtungen nähern sich tatsächlich der Pseudoleukämie. Genaue Blutbefunde sind bisher nur wenige mitgeteilt, was einen weiteren Mangel zur Beurteilung des Wesens der Affektion bedeutet.

Die Anämie kann ansehnliche Grade erreichen, so bei ARNETH Hgl. 42%, R. 2400000; SEEGELKEN Hgl. 70%, R. 4000000; WEBER R. 3214000; JELLINEK Hgl. 15%, R. 4 100 000.

Unter den weißen Blutzellen sind in vielen Fällen keine größeren Abnormitäten konstatiert worden.

ARNETH (Lymphocytenmyelom) fand keine Erhöhung des Lymphocytenprozentsatzes im Blute, sondern bei 10 000 L. eine neutrophile Leukocytose. WEBER verzeichnet 12 000 L., 34,7% Lymphocyten. VOIT und SALVENDI 10—11 000 L. und 60% Lymphocyten. ASCHOFF konnte im Blute vereinzelt Plasmazellen finden bei Plasmazellenmyelom. GLUZINSKI und REICHENSTEIN fanden zahlreiche Plasmazellen; doch ist dieser Fall trotz der Anwesenheit eigentlicher myelomartiger Knoten im Knochenmark und trotz spontaner Rippenfrakturen so generalisiert, völlig einer Leukämie ähnlich, daß ich ihn lieber als Plasmazellenleukämie bezeichne.

Diagnose. Sehr wichtig ist die Anwesenheit des BENCE-JONESschen Eiweißkörpers; doch kann derselbe ganz oder zeitweise fehlen, und kommt er auch bei anderen Knochenmarksaffektionen vor. Knochenschmerzen, Auftreibungen, Spontanfrakturen werden besonders den Gedanken an Myelom wecken. Anämie, Nervensymptome, Fieber sind häufige Begleitsymptome.

Literatur der Myelome.

ABRIKOSSOFF, Virch. Arch. Bd. 173. 1903. — ARNETH, Diagnose u. Therapie der Anämien. Würzburg 1907. — ASCHOFF, Münch. m. W. 1906. S. 337. — BAUMGARTEN, Arbeiten Tübingen. Bd. II. 1899. „Myelogene Pseudoleukämie". — BECHTOLD, I.-D. Würzburg 1902. — BENDER, Deutsche Zeitsch. f. Chir. 1902. Bd. 63. — BOSTON, Americ. Journ. 1903. (? Myelom.) — BRADSHAW, Münch. m. W. 1902. S. 191. Literatur! u. Med. chir. Trans. 1898. — BRUCE and LUND, Lancet 1904. — BUCHSTAB u. SCHAPOSCHNIKOW, russisch. Ref. Ziegl. Centralbl. 1899. S. 589. — BUSCH, I.-D. Halle 1873. — ELLINGER, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 62. 1899. — K. EWALD, Wien. kl. W. 1897. — FUNKENSTEIN, I.-D. Straßburg 1900. — P. GRAWITZ, Virch. Arch. Bd. 76. 1879. — HAMMER, Virch. Arch. Bd. 137. 1894. — HARBITZ, Nordisch. Ref. Münch. m. W. 1903. S. 749. — HELDT, I.-D. München 1903. HOFFMANN, I.-D. München 1904; Ziegl. Beitr. 1904. Bd. 35; Arch. f. Derm. u. Syph. 1904. Bd. 68; Arch. f. kl. Med. Bd. 79. 1906. — JELLINEK, Virch. Arch. Bd. 177. 1904. — JOCHMANN u. SCHUMM, Münch. m. W. 1901. S. 1340; Zeitschr. f. kl. M. 1902. Bd. 46. — KAHLER, Wien. med. Presse. 1889; Prag. m. W. 1889. S. 33. — KALISCHER, Deutsch. m. W. 1901. S. 54. — KLEBS, Allg. Pathologie. 1889. II. Teil. S. 671. — KUDREWETZKY, Zeitschr. f. Heilk. 1892. Band 13. — LUBARSCH, Arbeiten. Posen 1901. S. 38; Virch. Arch. 1906. Bd. 184. — MAC CALLUM, Journ. of exp. med. 1901. VI. — MAGNUS-LEVY, Kongreß f. inn. M. 1900. Diskussion. — MARCHAND, Berl. kl. W. 1886. S. 486. — MARKWALD, Virch. Arch. Bd. 141. 1895. Endotheliom. — MENNE, Virch. Arch. Bd. 183. Literatur! — PALTAUF, Ergebnisse Lubarsch-Ostertag. Bd. III. 1896. — PAPPENHEIM, Arch. f. kl. Chirurg. Bd. 71. — PÉRIER, I.-D. Paris 1884. — PERMIN, Virch. Arch. Bd. 189.

1907. — Pertik, Pester med. chir. Presse. 1888. S. 507. — Reach, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 82. 1905. — Ribbert, Zieglers Centralbl. 1904. Nr. 9. — Rustizky, Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 3. 1873. — Saltykow, Virch. Arch. Bd. 173. 1903. — Scheele u. Herxheimer, Zeitschr. f. kl. Med. Bd. 54. 1904. — M. B. Schmidt, Ergebnisse 1902. S. 318. — Schur u. Löwy, Zeitschr. f. kl. Med. 1900. Bd. 40. — Seegelken, Deutsch. Arch. f. kl. Med. Bd. 58. 1897. — Senator, Berl. kl. W. 1899. Nr. 8. — Sorge, I.-D. Jena 1900. — Spiegelberg, I.-D. Freiburg 1894. — Sternberg, Verhandlgn. deutsch. Path. Ges. 1903; Zeitschr. f. Heilk. Bd. 25. 1904; Nothn. Sammlung. 1899. Bd. 8; Primärerkrankungen 1905. — Stokvis, Zeitschr. f. Biologie 1883. 1884. — Sudhoff, I.-D. Erlangen 1875. — Süssmann, I.-D. Leipzig 1897. — Thomas, Boston med. and surg. Journal. 1901. — Verebely, Beitr. z. kl. Chirurgie. 1906. Bd. 48. — Vignard et Gallaverdin, Revue de Chirurgie. 1903. — Voit u. Salvendi, Münch. m. W. 1904. S. 1281. — Weber, Med. Chir. Trans. Vol. 86. 1903 u. Journ. Path. and Bact. 1903. — Weiss, I.-D. München 1905. — Wieland, I.-D. Basel 1893 u. Virch. Arch. Bd. 166. 1901. Literatur! — Winkler, Virch. Arch. Bd. 161. — Wright, Journ. of the Boston Soc. 1900. — Zahn, Deutsch. Zeitschr. f. Chir. 1885. Bd. 22. — Zinniger, Americ. Med. 1904. S. 637.

Die Krankheit Polyglobulie (Vaquez 1892) Polycythämia vera.

(Hyperglobulie. Polycythämie. Erythrämie. Erythrocytosis.)

Erst seit wenigen Jahren ist ein Symptomenkomplex bekannt geworden, dessen Eigenart vor allem in einer ganz abnorm hohen Zahl der roten Blutkörperchen in der Raumeinheit besteht. Gewöhnlich bieten diese Patienten das Bild großen Blutreichtums, Plethora vera, und zu den häufigsten Symptomen gehört das Vorhandensein einer Cyanose und eines Milztumors.

Das Wesen der Polyglobulie ist noch nicht sicher festgestellt. Höchst wahrscheinlich liegt eine krankhaft gesteigerte Bildung roter Blutkörperchen vor, so daß ein Vergleich mit der Leukämie sich aufdrängt. Bevor ich indessen darauf weiter eingehe, müssen die klinischen Erscheinungen dargestellt werden.

Die Patienten fallen zunächst auf durch eine eigenartige, an Cyanose erinnernde, Färbung des Gesichtes und der Schleimhäute. Indessen ist der Farbenton mehr ein hochroter als blauroter, und namentlich die Rachengebilde erscheinen tief purpurrot.

Freilich ist dieses diagnostisch so wichtige Symptom kein konstantes. Es kann im Anfang oder auch in manchen Fällen dauernd fehlen, auch später wieder weniger deutlich hervortreten. Immerhin finde ich es in drei Viertel der Fälle der Literatur.

An Wichtigkeit und Konstanz folgt als demnächst bedeutsamstes Symptom die Milzvergrößerung, die ebenfalls in ungefähr gleich hohem Prozentsatz konstatiert ist, also auch nicht unbedingt oder im ganzen Verlauf völlig konstant vorhanden zu sein braucht.

In einzelnen Beobachtungen lagen große oder sogar riesige Milztumoren vor; indessen handelte es sich alsdann stets um Komplikationen, indem entweder Milztuberkulose oder Leberzirrhose gleichzeitig vorhanden war.

Die Leber ist in manchen Fällen vergrößert; dabei hatte es sich aber wiederholt um Zirrhose und Adenombildung gehandelt.

Recht oft ist Albuminurie und Nephritis, zumeist nur in geringer Stärke, vorhanden. Einzelne Cylinder werden öfters beobachtet, häufiger uratische Diathese, vereinzelt Harnsteine (Weintraud II).

Mehrere Autoren verzeichnen auch reichlich Urobilin.

Der Blutdruck ist in der Mehrzahl der Fälle erhöht. Eine Erklärung dafür ist unschwer in der bedeutenden Viscositätssteigerung des Blutes zu finden. Herzdilatation wird mehrfach erwähnt.

Die abnorme Füllung des Gefäßsystems führt nicht gerade selten zu starken Blutungen aus Zahnfleisch, Magen und Darm, worauf sich die Patienten zumeist erleichtert fühlen.

Wiederholt wurde Erythromelalgie (Weintraud II., Türk III., Weber, Schmilinsky, Preiss, Rosengart) bemerkt.

Zu den häufigsten Symptomen gehört ferner Kopfweh, Schwindel und Erbrechen, zu den selteneren Aufgeregtheit, Dyspnoë, Schläfrigkeit. Gar nicht so selten bestehen abdominale Schmerzen, besonders im linken Hypochondrium (Montard, Reckzeh, Vaquez, Osler II., Weintraud, Glässner, Schneider, Köster, Senator, Zaudy, Türk, Collins, Blad, eig. B.). Diese Schmerzen können die erste Erscheinung des Leidens sein, jahrelang andauern, und manchmal in überwältigender Stärke auftreten.

Die Kenntnis dieses Symptoms ist gerade dann sehr wichtig, wenn die Cyanose fehlt. So erlebte ich bei einem derartigen Patienten eine Menge von Fehldiagnosen von seiten der hervorragendsten Autoritäten, indem besonders Gallensteine, Ulcus ventriculi, Nierenkolik usw. diagnostiziert wurde. Die Blutuntersuchung ergab spielend die Diagnose. Jede Therapie erwies sich als machtlos.

Blutbefunde. Man darf von der Krankheit Polyglobulie nur sprechen bei entschiedener Erhöhung der R.-Werte, und auch dann nur, wenn außerdem andere Ursachen einer vermehrten Erythrocytenzahl, wie besonders Stauung, Dyspnoë usw. ausgeschlossen sind. Solange der R.-Wert nicht wirklich ein ganz ungewöhnlicher ist, dürfte man auch verlangen, daß mehrere der wichtigeren, eben erwähnten Symptome vorhanden sein müssen.

Die Zahlen der R. bewegen sich in der Regel zwischen 7 und 10 Millionen. Die höchsten Werte berichten Osler mit 11,6, Bence, Blad, Weber und Watson mit 11 und Reckzeh I. gar mit 12 Millionen.

Es kommen aber erhebliche Schwankungen im Verlauf der meisten

Fälle vor, wobei zeitweise auch normale oder nahezu normale Zahlen konstatiert werden.

Die Werte des Hämoglobins bleiben fast stets nicht unerheblich relativ zurück, betragen zumeist nur 100—120%, 150 ist schon selten, 190—200 (ROSENGART) stellt den Rekord dar.

Dementsprechend ist der F.-I. gewöhnlich erniedrigt und sehen viele Erythrocyten deutlich blaß aus. Gerade die entschiedene Hämoglobinarmut der Zellen, trotz normalen Wertes von 100% Hämoglobin, brachte mich in dem erwähnten diagnostisch schwierigen Falle zuerst auf den Gedanken an Polyglobulie, die dann auch tatsächlich mit konstant 7 000 000 vorhanden war.

Die Leukocyten sind in sehr vielen Beobachtungen nicht vermehrt; aber nahezu ebenso häufig ist Leukocytose, meist zwischen 12 und 20 000; 30 000 ist nur selten erreicht, 36 000 (TÜRK I.) bisher das Maximum.

Der Fall von BLUMENTHAL ist eine myeloische Leukämie mit Polyglobulie. Immer fällt die Hauptmasse der Leukocyten auf polynucleäre Neutrophile; während als sehr bemerkenswert und theoretisch wichtig die Tatsache zu verzeichnen bleibt, daß die Lymphocyten sogar gewöhnlich absolut vermindert sind.

Bei den genau untersuchten Fällen sind Myelocyten oft beobachtet (eig. B. 1% bei 6800 L.); insbesondere erwähnen sie TÜRK, PREISS, SENATOR, VAQUEZ et LAUBRY; diese Autoren indessen nur bei Leukocytose; alsdann TÜRK sogar 4,8% bei 31—36 000 L.

Eosinophile und Mastzellen sind gewöhnlich auch vermehrt, mitunter in erheblichem Grade, besonders absolut berechnet.

Bei den roten Blutkörperchen habe ich die Blässe vieler Zellen erwähnt. Polychromasie ist häufig. Besonders wichtig erscheint das Vorkommen von kernhaltigen Zellen (TÜRK stets, sechsmal, sogar Megaloblasten; sodann WEINTRAUD, PREISS, VAQUEZ et LAUBRY, KIKUCHI, WATSON, SENATOR, WEBER, BENCE, eig. B.). Andere zuverlässige Untersucher konnten indessen keine Normoblasten finden. Öfters werden auch Mikrocyten erwähnt.

WEINTRAUD berichtet, daß das Serum sich als wasserreich und eiweißarm erwies; auch BENCE fand die Konzentration nicht erhöht, SENATOR das Eiweiß des Serums vermindert, die Trockenrückstände aber normal.

Verlauf des Leidens. Die große Mehrzahl der Fälle betrifft Erwachsene im Alter von 30—50 Jahren. Eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes geht aus den bisherigen Angaben hervor. Die Krankheit entwickelt sich enorm schleichend, oft im Verlauf von vielen Jahren, bleibt bei voller Ausbildung oft auch jahrelang bestehen, und führt zumeist durch Komplikationen zum Tode. Die Therapie ist gewöhnlich machtlos. Milzexstirpation (BLAD) führte den Tod herbei und war bei SCHNEIDER ohne Erfolg. TÜRK sah sehr gute Resultate mit hohen toxischen Arsendosen

(30 Tropfen Liq. Fowleri); Bence und Koranyi erzielten durch Sauerstoffinhalationen auffallend gute Wirkung. Aderlaß und spontane Blutverluste hatten manchmal, nicht immer, vorübergehenden Erfolg.

Sektionsbefunde. Französische Autoren, die zuerst die Polyglobulie entdeckt hatten, beobachteten dreimal Milztuberkulose (Rendu et Widal, Moutard-Martin et Lefas, Lefas); Türk berichtet zweimal über Leberzirrhose mit Adenombildung; Lommel über Angiombildung der Vena portae. Das Knochenmark ist stets dunkelrot und im Zustand der funktionellen Hyperaktivität getroffen worden. Hirschfeld gelang der Nachweis, daß auch die Milz erythropoëtisch tätig ist und myeloische Umwandlung zeigt, ebenso Hutschinson und Miller. Im übrigen sind die spärlichen Sektionsbefunde rein negativ.

Entstehung der Polyglobulie. Manche Autoren hatten zuerst einen verminderten Untergang der R. in Betracht gezogen und dabei an den Ausfall der Milzfunktion als Ursache gedacht. Damit ist nicht mehr ernsthaft zu rechnen, seitdem in anderen Beobachtungen die Milz nicht krank gefunden wurde, und alle genauen Untersuchungen auf gesteigerte Erythropoëse hinwiesen. In diesem Sinne sprechen nicht nur die Befunde an Milz und Knochenmark, sondern ganz besonders auch im Blute selbst. Die oft, von Türk sogar konstant gefundenen Erythroblasten sind gewichtige Zeugen, und das um so mehr, als wir aus zahlreichen Fällen von Erythrocytenzunahme wissen, daß kernhaltige Zellen trotz starker Erythropoëse fehlen können. Um so mehr spricht ihr Auftreten bei so enormer Zunahme der roten Blutkörperchen für gesteigerte Neubildung. Im gleichen Sinne sind zu deuten die neutrophile Leukocytose und das Auftauchen von Myelocyten, die auf erhöhte Tätigkeit des myeloischen Systems hinweisen, während der lymphatische Apparat passiv bleibt und nicht mehr Lymphocyten als normal ins Blut wirft.

Gerade diese Blutbefunde und die verminderte Konzentration des Serums beweisen, daß in diesen Fällen jede Stauung als Ursache der Polyglobulie nicht in Betracht fallen kann. Myelocyten, Normoblasten, Zunahme der Mastzellen, Eosinophilen und Neutrophilen ohne Vermehrung der Lymphocyten weisen zwingend auf Hyperaktivität des myeloischen Gewebes, und können durch Stauung niemals ihre Erklärung finden.

Vollkommen unklar bleibt die eigentliche Ursache, die zu einer Reizung der blutbildenden Organe führt. v. Koranyi (zit. B. bei Bence) dachte zuerst an Störung des Gasstoffwechsels. Polyglobulie wäre dann eine physiologische Reaktion des Organismus gegen Sauerstoffmangel. Es wurde auch von Lommel, Mohr und Bence das O-Bindungsvermögen des Blutes bei Polyglobulie reduziert gefunden. Senator gelang der direkte Nachweis, daß der respiratorische Quotient abnorm hoch ist. Es findet also eine gesteigerte Gewebeatmung statt, und höchstwahrscheinlich ist daher,

wie KORANYI annimmt, die Vermehrung der roten Blutkörperchen eine kompensatorische Mehrleistung infolge von Sauerstoffmangel, dessen Ursache freilich unbekannt bleibt.

Literatur der Polyglobulie.

ASCOLI, Riforma med. 1904. Nr. 51. — BENCE, Deutsch. m. W. 1906. S. 1451. — BLAD, Nordisch, Ref. Fol. haem. 1905. S. 684. — BLUMENTHAL, Journ. méd. de Bruxelles. 1901. Nr. 35. — BREUER, Mitt. Wien. Ges. f. inn. Med. 1903. Nr. 16. — CABOT, Boston Journal. 1899. Nr. 29. 1900. Nr. 11. — COLLINS, Med. Record. 1903. S. 807. — COMINOTTI, Wien. kl. W. 1900. S. 881. — FISCHER, Brit. m. J. 1904. 23. VII. — GEISSBÖCK, Kongreß f. inn. M. 1904. S. 97. — GLÄSSNER, Wien. kl. W. 1906. S. 1475. — HESS, Sitzungsber. d. Ges. f. Naturf. Marburg 1904. Nr. 8. — HIRSCHFELD, Med. Klinik. 1906. Nr. 23. — HOCHHAUS, Münch. m. W. 1904. S. 1410. — HUTCHINSON and MILLER, Lancet 1906. 17. III. — KIKUCHI, Prag. med. W. 1904. Nr. 38. — KÖSTER, Münch. m. W. 1906. Nr. 22. — KRAUS, Berl. kl. W. 1905. Nr. 11. — LEFAS, Thèse de Paris. 1903. — LOMMEL, Münch. m. W. 1905. S. 2541 u. Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 87. 1906. — MAC KEEN, Boston J. 1901. S. 610. — MOUTARD-MARTIN et LEFAS, Sem. méd. 1899. S. 198. — OSLER, Americ. J. 1903. Brit. m. J. 1904. — PFEIFFER, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 90. 1907. — PREISS, Mitteilungen Grenzgebiete. 1903. Bd. 13; Deutsch. m. W. 1904. V. B. S. 230. — RECKZEH, Zeitschr. f. kl. M. 1905. Bd. 57. — RENDU et WIDAL, Bull. Soc. méd. des hôp. 2. 6. 1899 u. Sem. méd. 1899. S. 198. — ROSENGART, Mitteilungen Grenzgebiete. 1903. S. 495. Bd. 11. — SAUNDBY and RUSSEL, Lancet 1902. — SCHMIDT, R., Wien. kl. W. 1903. S. 102; Münch. m. W. 1904. S. 1207; Wien. m. W. 1905. Nr. 49. S. 2364. — SCHMILINSKY, Ärzt.-V. Hamburg; Rf. Münch. m. W. 1906. S. 2582. — SCHNEIDER, Wien. kl. W. 1907. S. 413 u. 824 (zweifelhaft). — SENATOR, Zeitschr. f. kl. M. 1906. Bd. 60. — TÜRK, Wien. kl. W. 1902. S. 163 u. S. 372; Wien. kl. W. 1904. Nr. 6 u. 7. — VAQUEZ, Semaine médicale. 1892. S. 192; Soc. de biolog. 7. V. 1892 u. 2. III. 1895 u. 6. VII. 1904; Sem. méd. 1904. S. 239. — VAQUEZ et LAUBEY, Soc. méd. des hôp. de Paris. 22. 7. 1904 u. Trib. méd. 1904. — WATSON, Rf. Münch. m. W. 1906. S. 2073. — WEBER, Trans. Clin. Soc. London 1904; Fol. haem. 1905. S. 337; Lancet 13. V. 1905. — WEBER and WATSON, Brit. m. J. 1904. 26. III. — WEINTRAUD, Zeitschr. f. kl. M. 1904. Bd. 55. — ZAMFIRESCU, Rf. Fol. haem. 1904. S. 726. — ZANDY, Münch. m. W. 1904. S. 1207 u. Schmidts Jahrb. 1905. Bd. 4.

POLYGLOBULIE UNTER ANDEREN VERHÄLTNISSEN.

Abnorm hohe Werte für Hämoglobin und rote Blutkörperchen werden auch bei einer Reihe von Zuständen getroffen, ohne daß die Krankheit Polyglobulie deshalb vorläge.

NAUNYN (1872) hatte zuerst bei chronischer Dyspnoë erhebliche Steigerung der Hämoglobinwerte festgestellt, eine Beobachtung, die später allgemein bestätigt worden ist. TÖNISSEN fand bei kongenitaler Pulmonalstenose Werte von 7 500 000 und 8 820 000 R., und später sind gleichsinnige Vermehrungen von PENZOLDT, BANHOLZER, KREHL, VAQUEZ und besonders FROMMHERZ mitgeteilt worden, der sogar die Zahl von 9 100 000

bei kongenitaler Pulmonalstenose beobachten konnte. Bei Verschlimmerung der Cyanose geht zumeist die Zahl der Erythrocyten noch in die Höhe; allein es kann auch (FROMMHERZ), und dies ist theoretisch sehr wichtig, eine bedeutende Abnahme auftreten.

Bei der Untersuchung von Herzkranken fehlt im Stadium voller Kompensation ein abnormes Verhalten; ein solches tritt erst bei Kompensationsstörung auf, und alsdann findet man, wie besonders die sorgfältigen Studien von STINTZING und GUMPRECHT und besonders GRAWITZ darlegen, zunächst eine Verminderung der R. und eine Hydrämie des Blutes. Dauert aber die Stauung und Dyspnoe länger, so stellt sich nun umgekehrt eine Vermehrung der Erythrocyten ein, während das Serum abnorm wasserreich bleibt.

In neuester Zeit wurden von KUHN künstlich durch besonders konstruierte Lungensaugmasken Stauungen zu therapeutischem Zwecke erzeugt. Es stellte sich dabei heraus, daß allmählich auch auf diese Weise eine erhebliche Zunahme der R. für längere Zeit zustande kommt. Diese Vermehrung wurde aber nur beobachtet, wenn eine Reaktion des Knochenmarkes erwartet werden konnte, und fehlte daher bei schweren Anämien und alten Leuten. Die gleichen Erfahrungen hat auch GROBER mitgeteilt. KUHN führte auch den Nachweis, daß bei gleichzeitiger O-Atmung die Vermehrung ganz fehlt.

Eine Erklärung all dieser Veränderungen ist nicht leicht, und verschiedene Theorien werden von den einzelnen Forschern vertreten.

1. Zuerst wurde an Stauung als Ursache der R.-Zunahme gedacht und dabei eine Analogie mit dem bekannten COHNHEIMschen Experiment angenommen, bei dem die Ligatur einer Schenkelvene eine Verlangsamung des Blutstromes und Transsudation aus den Capillaren der Schwimmhaut eines Frosches ergeben hatte.

Viele Autoren nahmen daher an, daß bei langsamerer Zirkulation die Verdunstung von Haut und Lungen stärker sei (Verdunstungstheorie).

Im Gegensatz zu diesen Befunden hatte OERTEL bei Zirkulationsstörungen eine allgemeine Verdünnung des Blutes (Plethora serosa) zur Grundlage seiner Therapie der Herzkrankheiten gemacht. Diese Voraussetzung erwies sich indessen bei zahlreichen Nachprüfungen (BAMBERGER, LICHTHEIM, GRAWITZ, HAMMERSCHLAG usw.) als irrig, indem allgemein trotz des Bestehens von Ödemen das Gesamtblut bei chronischen Kompensationsstörungen konzentrierter und an R. reicher nachgewiesen wurde.

2. Manche Autoren nahmen eine wahre Vermehrung der Blutmenge bei der Kompensationsstörung an (STINTZING und GUMPRECHT), wodurch zunächst freilich nur die Verdünnung des Serums, nicht aber die Zunahme der R. erklärt war.

3. GRAWITZ deutet die anfängliche Verdünnung des Blutes als Über-

tritt von Gewebslymphe in die Blutbahn, als Folge von Sinken des Blutdruckes und Erweiterung der Capillaren; die schließliche Vermehrung der R. führt er auf allgemeine Eindickung[1] zurück infolge größerer Verdunstung in den erweiterten Capillaren der Lungen bei langsamer Zirkulation.

Mit einer allgemeinen Eindickung steht aber im Widerspruch „die auffällig niedrige Konzentration" des Blutserums, wofür GRAWITZ freilich sekundäre Momente (allg. Verdünnung der Gewebsflüssigkeiten wegen mangelhafter Wasserausscheidung durch die Nieren) verantwortlich macht.

Man sollte nun immerhin erwarten dürfen, daß durch die vermehrte Wasserabgabe in den Lungen dieser Einfluß paralysiert würde.

4. KORANYI, BREITNER, BENCE geben eine andere Erklärung. Durch Stauung und CO^2-Zunahme des Blutes steigt die Viscosität des Blutes, und die Zirkulation wird daher auch durch diesen Faktor verlangsamt. Es genügt die Sauerstoffaufnahme der Gewebe aus dem langsam fließenden Blut nicht mehr, und es müssen daher, wie stets unter solchen Umständen, mehr R. in der Raum- oder Zeiteinheit vorhanden sein, um den Gaswechsel normal zu gestalten. Es tritt also eine wahre Polyglobulie durch kompensatorische Mehrleistung des Knochenmarkes ein. Bekanntlich ist die Größe des Gaswechsels selbst bei schwerer Anämie normal. Unzweifelhaft wird aber der Organismus, sofern er dazu imstande ist, bei ungenügender R.-Zahl doch mit allen Mitteln auf eine Annäherung an physiologische Zustände tendieren.

Blutneubildung wird auch von PIERRE MARIE und REINERT angenommen, ebenso von KUHN und GROBER.

Manche Einzelheiten der hier aufgeworfenen Fragen sollten noch viel sorgfältiger als bisher durch physikalisch-chemische Untersuchungen einer Lösung näher geführt werden. Speziell die Probleme, ob bei der Stauung das Blut in den Venen oder in den Capillaren konzentrierter sei, erfordern neue und ganz eingehende Untersuchungen. Die bisher vorliegenden sind nicht einwandfrei.

Dagegen geht wohl aus allen Prüfungen mit Sicherheit die Tatsache hervor, daß trotz hoher R.-Zahl das Serum stark verdünnt ist. Das scheint mir die Bedeutung der Eindickung im Lungenkreislauf sehr in Frage zu stellen; denn eine wirkliche Eindickung müßte hydrämische Zustände aufheben. Das Verhalten des Blutes wäre besser erklärt, wenn die anfängliche Verdünnung des Blutes bei der Kompensationsstörung allmählich durch eine starke Neubildung von R. trotz hydrämischen Serums aufgehoben würde, und dafür sprechen sehr die von KORANYI und BENCE vorgebrachten Argumente. Da die Vermehrung aber nicht rapid auftritt, so hat man

[1] Gegen die Bedeutung und das Vorkommen von Eindickung und Verdünnung auf die angegebene Weise wendet sich eine wichtige, eben erschienene Arbeit von PLEHN, Deutsch. Arch., Bd. 91, 1907.

kernhaltige R. nicht zu erwarten. Fast entscheidend für die Erklärung dieser Polyglobulie durch Neubildung sind aber die Erfahrungen von KUHN und GROBER mit der Saugmaske, indem hier eine Vermehrung trotz Stauung nur bei Suffizienz des Knochenmarkes eintritt und bei O-Atmung ausbleibt. Ein Ausbleiben der Polyglobulie wäre ja durch rein physikalische Momente gar nicht zu erklären. Auf diesem Punkte sollten neue Untersuchungen mit genauen Blutanalysen einsetzen.

Eine Polyglobulie ist auch bei Kohlenoxydgasvergiftung vorhanden. REINHOLD, der über zwei Beobachtungen berichtet, traf sogar R.-Werte bis 11 200 000, dabei aber nur 90% Hämoglobin; bei 8 220 000 R. sogar nur 62% Hgl. Ähnlich sind die Ergebnisse von LIMBECK, MÜNZER und PALMA. Daraus scheint zunächst hervorzugehen, daß eine gesteigerte Bildung von Erythrocyten vorliegt, wobei die Insuffizienz des Knochenmarkes augenfällig entgegentritt. v. KORANYI und BENCE nehmen gleichfalls Neubildung an. Die Sauerstoffbindungsfähigkeit des Blutes und damit der O-Gehalt des Blutes ist reduziert und muß sich der Organismus durch Polyglobulie verteidigen.

Freilich kann dieses Zurückbleiben des Hämoglobins auch ganz wohl als toxische Schädigung des Knochenmarkes erklärt werden, und wäre wegen des F.-I. allein noch keine Neubildung anzunehmen. Schließlich könnte die R.-Zunahme auch als vasomotorische, wie bei den Verhältnissen im Höhenklima, gedeutet werden.

Literatur der Polyglobulie bei Stauung, Dyspnoe usw.

ASKANAZY, Deutsch. Arch. f. kl. M. 1897. Bd. 59. — BAMBERGER, Wien. kl. W. 1888. Nr. 1. — BANHOLZER, Centralbl. f. inn. M. 1894. Nr. 28. — BENCE, Deutsch. m. W. 1906. S. 1451. — BENCZUR u. CZATARY, Deutsch. Arch. f. kl. M. 1890. Bd. 46. — BREITNER, Rf. Fol. haem. 1905. S. 448. — DESBUIS et LANGLOIS, Soc. de biologie. 1906. 21. 7. — GRAWITZ, Deutsch. Arch. f. kl. M. 1895. Bd. 54 u. Pathologie des Blutes. — GROBER, Verhandlungen des Kongresses f. inn. M. 1907. S. 191. — HAMMERSCHLAG, Zeitschr. f. kl. M. 1892. Bd. 21. — KORANYI, Ref. Fol. haem. 1906. S. 677. — KREHL, Deutsch. Arch. f. kl. M. 1889. Bd. 44 u. Pathologische Physiologie. — KUHN, Verhandlungen des Kongr. f. inn. Med. 1907. S. 184 u. Deutsche m. W. 1906. Nr. 37 u. Münch. m. W. 1907. Nr. 16 u. Nr. 35. — LICHTHEIM, Kongreß f. inn. M. 1888. — LIMBECK, Lehrbuch. — MARIE, Sem. méd. 1895. S. 34. — MÜNZER u. PALMA, Zeitschr. f. Heilk. Bd. 15. — OERTEL, Therapie der Kreislaufstörungen. Leipzig 1884 u. Deutsch. Arch. f. kl. M. 1892. Bd. 50. — PENZOLDT u. TÖNISSEN, Berl. kl. W. 1881. S. 457. — PIOTROWSKI, Wien. kl. W. 1896. Nr. 24. — QUISERNE, Thèse de Paris. 1902. — REINERT, Zählung der Blutkörperchen . 1891; Münch. m. W. 1895. Nr. 15. — REINHOLD, Münch. m. W. 1904. S. 739. — STINTZING u. GUMPRECHT, Deutsch. Arch. f. kl. M. 1894. Bd. 53. — VAQUEZ, Soc. de biologie. 1895. 2. V. — VAQUEZ et QUISERNE, Soc. de biol. 1902. 12. 7. — WEBER, Edinb. m. J. 1906.

Polyglobulie im Höhenklima.

Das Problem der starken Erythrocytenvermehrung im Hochgebirge gehört zu jenen Fragen, die seit längerer Zeit eine große Zahl von Forschern und auch weitere Kreise beschäftigt haben. Noch ist eine Einigung nicht erzielt, und neue umfassende Untersuchungen sind dringend erwünscht; aber es scheint doch allmählich eine Lösung sich anzubahnen.

Paul Bert entdeckte zuerst, daß das Hämoglobin in den Anden bei 4400 m bedeutend gesteigert war, und seither haben zahlreiche Nachuntersuchungen, besonders von seiten der Miescherschen Schule, die Richtigkeit dieser Angaben erwiesen. Es besteht eine nahezu gesetzmäßige Zunahme der R.-Zahl mit steigender Meereshöhe, so daß z. B. am Meere der Durchschnitt 4 970 000 (Laache), in Zürich (450 m) 5 752 000 (Stierlin), in Davos (1560 m) 6 551 000 (Kündig), in Arosa (1800 m) 7 000 000 (Egger), in den Anden (4400 m) 8 000 000 (Viault) beträgt.

Diese Vermehrungen beginnen anfänglich sehr rasch (600—800 000 in 24 Stunden), erreichen die definitiven Höhen aber erst nach längerer Zeit (ca. 8—14 Tagen und später). Abderhalden dagegen fand bei Tieren sofortige und gleichbleibende Erhöhung. Von den meisten Untersuchern ist ein Zurückbleiben der Hämoglobinwerte konstatiert worden; dagegen traf Abderhalden unter ganz besonders sorgfältigen Bestimmungen an Tieren vollkommene Parallele der R.- und Hgl.-Werte. Kernhaltige R. sind bisher stets vermißt worden. Manche Autoren fanden Mikrocyten, die ich entschieden als Artefakte deuten möchte.

Bei der Rückkehr aus dem Hochgebirge nimmt die abnorme Zahl der roten Zellen bei Mensch und Tier anfänglich rasch, dann langsam ab, bis sie wieder den Ausgangspunkt erreicht. Niemals ist während dieser beträchtlichen Reduktion ein Anhaltspunkt für Blutzerfall gewonnen worden. Urobilin, Icterus und vermehrte Eisendepot in der Leber wurden konstant vermißt.

Analoge Untersuchungen sind an Tieren in der **pneumatischen Kammer** unter vermindertem Luftdruck vorgenommen worden (Grawitz, Schauman und Rosenqvist, Fiessler).

Auch ist hier eine bedeutende und rasch eintretende Vermehrung aufgetreten; aber die Einzelbefunde weichen in nicht unwesentlichen Punkten voneinander ab.

Während nämlich Schauman und Rosengvist anfänglich sogar Verminderung der R. und des Hgl. konstatierten, trat später erst eine Zunahme auf, bei der große Erythrocyten und kernhaltige R. bemerkt wurden.

Diese Versuche erscheinen wegen ungünstiger Versuchsbedingungen nicht völlig einwandfrei. Dem Auftreten von Normoblasten möchte ich bei Tieren auch keine größere Bedeutung beilegen, indem oft schon ohne ersichtliche Krankheit solche

Zellen vorkommen, und gewisse Schwankungen bei Tieren viel rascher und auf geringere Reize eintreten im Vergleich zum Menschen.

FIESSLER beobachtete parallele R. und Hgl.-Zunahme in der pneumatischen Kammer. Gleichzeitig nahmen auch die Leukocyten, und zwar noch erheblicher zu; desgleichen stieg das spezifische Gewicht des Blutes. Irgendwelche Anzeichen für R.-Neubildung fehlten, und der Autor glaubt eine solche um so sicherer ablehnen zu dürfen, als eine Neubildung der Leukocyten teleologisch unerklärlich erschiene.

In neuester Zeit ist auch bei den **Luftballonfahrten** wertvolles Material zur Beantwortung der aufgeworfenen Fragen gesammelt worden. GAULE konstatierte starke R.-Zunahme und zahlreiche kernhaltige Blutkörperchen. Dieser letztere Befund ist später indessen stets (JOLLY, ABDERHALDEN, ZUNTZ und SCHRÖTTER) vermißt worden.

Dagegen ist die rapide Erythrocytensteigerung unbestritten, indessen nicht sehr ausgesprochen, und beträgt bei BENSAUDE (Hämatokrit) nur 4 bis 6%, bei JOLLY 12% trotz Anstieg bis zu 4000 m. CALUGAREANU und HENRY fanden 11—26%.

In diesen Versuchen bewegten sich R. und Hgl. parallel, Poikilocytose, Mikro- und Makrocyten wurden vermißt.

Die Tiere verloren im Luftballon etwas an Gewicht, aber nicht parallel der R.-Zunahme. HENRY et JOLLY, LAPIQUE usw. trafen eine Polyglobulie nur in den peripheren Gefäßen, nie in den centralen, ebenso FOÀ, ARMAND-DELILLE und MEYER bei Tieren, die rasch in beträchtliche Höhe gebracht wurden.

Mit der Ankunft auf dem Erdboden entsprachen alle Werte bei Tieren und Menschen wieder den anfänglichen.

Erklärung der Höhenpolyglobulie.

I. GOTTSTEIN hielt die ganze Vermehrung nur dadurch entstanden, daß die THOMA-ZEISSsche Kammer in ihrer Größe vom Luftdruck abhängig sei. Diese Annahme ist irrig und widerlegt.

II. SAHLI, LIMBECK und besonders GRAWITZ nahmen Eindickung des Blutes an. Es würde viel mehr Wasser verdunsten und das Blut daher konzentrierter werden. Später zog GRAWITZ diese Theorie zugunsten der BUNGEschen zurück.

III. ZUNTZ vertrat anfänglich eine ungleiche Verteilung der R. in Haut und inneren Organen.

IV. BUNGE und ABDERHALDEN schließen eine wirkliche Neubildung aus und nehmen an, daß durch vasomotorische Vorgänge Plasma an die

Gewebe abgegeben, und dadurch die Zahl der Blutkörperchen in der Raumeinheit gesteigert werde.

V. Sehr viele Autoren, besonders MIESCHER und seine Schule, verfochten eine wahre Neubildung, die mit dem verminderten O-Partialdruck in Beziehung gebracht wurde.

Es hat sich nun herausgestellt, daß für die Erklärung der eintretenden Vorgänge ein prinzipieller Unterschied gemacht werden muß zwischen rasch auftretenden Vermehrungen, z. B. bei Ballonfahrten, und jenen erst allmählich erreichten Maximalwerten bei längerem Aufenthalt in der Höhe.

Die Ballonfahrten haben in ausgezeichneter Weise gelehrt, daß es erhebliche, immerhin nicht sehr starke, Vermehrungen gibt, die nur scheinbare sind. Gerade so rasch wie sie auftreten, verschwinden sie schon wieder. Diese Zunahmen sind nicht Folge von stärkerer Verdunstung; denn bei der Ankunft auf der Erde sind die Normalzellen wiederum da, sogar trotz geringer Gewichtsabnahme. Es kann daher auch Neubildung gar nicht in Frage kommen. Es bleibt also nur möglich, an Plasmaabgabe an die Gewebe oder an ungleiche Verteilung zu denken. Alle Tierversuche sehr vieler Forscher ergeben ohne Ausnahme die Richtigkeit dieser letzteren Theorie.

Bei dem längeren Aufenthalt in größerer Höhe kommen wahrscheinlich verschiedene Faktoren in Betracht. Lediglich ungleiche Verteilung kann hier nicht mehr vorliegen; denn bei der Rückkehr in die Tiefe braucht es immerhin, im Gegensatz zum Ballonversuch, eine Reihe von Tagen bis zur Einstellung auf die Normalzahl. Auch konnte EGGER und FOÀ einen Unterschied zwischen inneren und äußeren Gefäßen jetzt nicht mehr finden, Untersuchungen, die freilich wiederholt werden sollten. Sodann erwies sich die Gesamthämoglobinmenge nach Untersuchungen von JAQUET und ABDERHALDEN als wesentlich erhöht. Dagegen ist wohl unzweifelhaft anfänglich die ungleiche Verteilung genau so wie bei der Ballonfahrt im Spiele.

Die Eindickung des Blutes infolge stärkerer Verdunstung mag hier immerhin eine gewisse Rolle spielen; doch kann sie höchstens ein Moment neben anderen bedeuten; wichtiger wohl ist der Übertritt von Plasma[1] in die Gewebe (BUNGE), kommt aber auch nur im Anfang in Frage. ABDERHALDEN fand das Serum der Höhentiere etwas reicher an Eiweiß. Wie steht es nun mit der Neubildung? Theoretisch müßte eine solche nach KORANYI erwartet werden; denn es wird der Organismus, sofern die blutbildenden Organe dazu fähig sind, bei vermindertem O-Druck mit Polyglobulie reagieren. Es ist nicht einzusehen, warum das hier anders sein sollte als bei Zirkulationsstörungen und bei CO-Vergiftung.

[1] Nach der Berechnung von ABDERHALDEN genügt der Übertritt von 500 g Plasma, um alle Erscheinungen quantitativ zu erklären.

Dem gegenüber macht freilich ABDERHALDEN darauf aufmerksam, der Organismus wisse sich dadurch zu helfen, daß er in der Raumeinheit bei stärkerer Konzentration des Blutes mehr Blutkörperchen in den Lungen passieren lasse. Dabei erscheint nur auffallend, daß der Körper sich gegenüber der Reduktion der Zirkulationsgröße dauernd passiv verhalten, und der Gefäßtonus ebenfalls auf die Dauer bei gleichbleibendem Reiz konstant gesteigert bleiben sollte.

Für Neubildung spricht die sichere und erhebliche Erhöhung des Gesamthämoglobins und das erst allmählich eintretende Maximum der R.-Zahl, wobei offenbar doch bei den meisten Menschen das Hämoglobin zurückbleibt. Individuelle Differenzen halte ich hierbei für sehr wahrscheinlich. Bei Tieren fand ABDERHALDEN allerdings völlige Parallele von R. und Hgl., und seine Bestimmung ist viel genauer als diejenige aller anderen Autoren. Das Fehlen von Normoblasten kann sicherlich nicht als Gegenbeweis herangezogen werden, denn man sieht diese Zellen bei sehr starken, aber nicht gerade stürmischen Neubildungen oft ebenfalls nicht. Für Neubildung sprechen auch die Knochenmarksbefunde von ZUNTZ und seinen Mitarbeitern und der Nachweis von BENCE, daß die Höhenpolyglobulie durch O-Einatmungen verschwindet.

Neue Untersuchungen zur weiteren Aufklärung sind natürlich noch sehr notwendig; doch halte ich alle Experimente an Tieren namentlich in bezug auf morphologische Fragen und in bezug auf Verhalten von Knochenmark und Leber angesichts der großen physiologischen Schwankungen erst nach zahlreichen Untersuchungen für eindeutig und beweiskräftig.

Literatur zur Polyglobulie im Höhenklima.

ABDERHALDEN, Zeitschr. f. Biologie. 1902. Bd. 63. S. 125 u. 443; Pflüg. Arch. 1905. Bd. 110; Med. Klinik. 1905. Nr. 9; Arch. f. d. ges. Physiologie. Bd. 92. 1902. — ARMAND-DELILLE et MAYER, Soc. biol. 1902. 25. X.; 1903. 31. 10; Jour. phys. et path. génér. 1904. Nr. 3. — BENCE, D. m. W. 1906. Nr. 37. — BENSAUDE, Soc. biol. 1901. nor. S. 1084. — BERT, C. R., Acad. des sciences. 1902. — BÜRKER, Pflüg. Arch. 1904. Bd. 105; Münch. m. W. 1905. Nr. 6. — CALUGAREANU et HENRY, Soc. de biol. 1901. S. 1037. — CAMPBELL, Ref. Fol. haem. 1904. — EGGER, Kongr. f. inn. M. 1893. S. 262; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897. Bd. 39. — EGGER, KARCHER, MIESCHER, SUTER u. VEILLON, Arch. f. exp. Path. 1897. Bd. 39. — FIESSLER, Deutsch. Arch. f. kl. M. 1904. Bd. 81. — FOÀ, Ref. Fol. haem. 1904. S. 344. — GAULE, Pflüg. Arch. 1902. Bd. 89. — GOTTSTEIN, Berl. kl. W. 1898. Nr. 20; Münch. m. W. 1899. Nr. 40. — GOTTSTEIN u. SCHRÖDER, Berl. kl. W. 1900. Nr. 27. — GRAWITZ, Berl. kl. W. 1895. Nr. 33 u. Klin. Path. des Blutes. 1.—3. Auflage. — HENRY, JOLLY et LAPIQUE, Soc. biol. 1904. 23. 7. — JAQUET, Basel 1904. Über die physiolog. Wirkung des Höhenklimas. — JAQUET u. SUTER, Korr. f. Schweizer Ärzte. 1894. — JOLLY, Soc. biol. 1901. nov. 30. — KARCHER, SUTER u. VEILLON, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897. Bd. 39. — KÜNDIG, Korr. f. Schweizer Ärzte. 1897. Nr. 1. — LÖWY, Deutsch. m. W. 1904. Nr. 4. — LÖWY, A., LÖWY, J. u. ZUNTZ, Arch. f. d. ges. Phys. 1897. Bd. 66. — MEISSEN u. SCHRÖDER, Münch. m. W. 1897 u. 1898. — MERCIER, Arch. de phys. 1894. Bd. 26.

Miescher, Korr. f. Schweizer Ärzte. 1893. S. 807. — Miescher u. Jaquet, Arch. f. exp. Path. 1897. Bd. 39. — Reymond, Soc. biol. 1901. 23. 11. — Schauman u. Rosenqvist, Centralbl. f. inn. M. 1896. Nr. 22; Arch. f. d. ges. Phys. Bd. 68. 1897; Zeitschr. f. kl. M. 1898. Bd. 35. — Schrötter u. Zuntz, Pflüg. Arch. 1903. Bd. 92. — Schumburg u. Zuntz, Arch. f. d. ges. Phys. 1896. Bd. 63. — Suter u. Jaquet, Korr. f. Schweizer Ärzte. 1898. Nr. 4. — Van Vornfeld, Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 92. 1902. — Viault, C. R., Acad. des sciences. 1890. T. 111. S. 917 u. 1891. T. 112. S. 295. — Weiss, Zeitschr. f. phys. Chem. 1897. Bd. 22. — Wolff u. Koeppe, Münch. m. W. 1893. Nr. 11 u. 43; Kongr. f. inn. M. 1893. S. 277. — Zuntz, Löwy, Müller, Caspari, Höhenklima u. Bergwanderungen. Berlin 1906.

Hämorrhagische Diathesen.

Hämorrhagische Diathesen sind Symptome außerordentlich zahlreicher und außerordentlich heterogener Affektionen. So kommen sie bei allen schweren Anämien, vielen Infektionskrankheiten, Intoxikationen und Kachexien vor. Zum Teil ist wohl Sepsis, zum Teil wohl die Anämie selbst Ursache des Blutaustrittes aus den Capillaren.

Besondere Blutveränderungen, außer derjenigen, die durch die Grundkrankheit als solche bedingt sind, kommen dabei nur insofern vor, als der Grad und die Schwere der Anämie das Blutbild beeinflußt; daher werden uns die sekundär im Verlauf anderer Krankheiten auftretenden hämorrhagischen Diathesen nicht weiter beschäftigen.

Nun gibt es aber auch scheinbar primär auftretende Formen der Purpura und des Morbus Werlhof.

Ein erheblicher Teil derselben ist sicher durch septische Infektionen bedingt. Bakterien wurden auch von den verschiedensten Autoren nachgewiesen, mögen aber zum Teil auf Sekundärinfektionen beruhen.

Die Erkennung der zugrunde liegenden Sepsis kann schwer sein. Bakteriologische Blutuntersuchungen entscheiden hier in erster Linie. Klinisch sind für Sepsis besonders verdächtig leichte Fiebersteigerung, Herzgeräusche (könnten indessen auch anämische sein), vor allem Nephritis.

Hämatologisch findet man in diesen Fällen neutrophile Leukocytose und Verschwinden oder Zurücktreten der Eosinophilen. Je stärker die Leukocytose und je andauernder das Fehlen der Eosinophilen, desto ungünstiger und schwerer ist der Fall zu beurteilen. Französische Autoren legen besonders Gewicht auf das Fehlen der Blutplättchen und das Ausbleiben einer Serumausscheidung. Das klinische Bild kann dabei überaus täuschen. Fieber ist oft erst nach langen sorgfältigen Messungen zu entdecken. Das Allgemeinbefinden ist häufig ein ganz vorzügliches. Nach Wochen und Monaten aber erfolgt Verschlimmerung und Tod.

Sehr bekannt sind die scheinbar spontanen leichten Formen der Purpura simplex und der Peliosis rheumatica. Hier scheinen schwache

Infektionen vorzuliegen, die nach kurzer Zeit mit Genesung endigen. Ich habe sechs solche Fälle hämatologisch untersucht, und weder Leukocytose, noch erhebliche Differenzen im Blutbild getroffen. Eosinophile Zellen waren nur mäßig reduziert und nahmen rasch wieder zu.

Da die Beurteilung der Schwere solcher Purpuraformen klinisch ganz bedeutende Schwierigkeiten bietet, so dürfte die Heranziehung des morphologischen Blutbildes sehr oft von großem Werte sein.

Auch beim Bilde des anscheinend spontanen, primären Morbus Werlhof ist das Allgemeinbefinden oft überaus irreführend. Ein Patient, der sich außerordentlich wohl fühlt, keinerlei bedrohliche Symptome zeigt, kann schon am folgenden Tage Exitus machen. Freilich liegen dann wohl immer ganz besondere Verhältnisse vor, die sich indessen einer richtigen Beurteilung vollkommen entziehen können.

Es gibt heilbare Formen dieses Symptomenkomplexes. Nach den vorliegenden Untersuchungen fehlen dabei besondere Blutveränderungen (Mosse); öfters dürfte wohl eine neutrophile Leukocytose (nur posthämorrhagische?) zu finden sein, so bei Klein in einem typischen Falle.

Französische Forscher machen besonders aufmerksam auf chronische Fälle von Purpura und Werlhof, die sich über Jahre hinziehen (Bensaude et Rivet usw.). Entweder handelt es sich um kontinuierliche, Jahre dauernde, leichte Formen oder um intermittierende, mit Anfällen von Nasen- und Zahnfleischblutungen, neben stets vorhandenen Hautblutungen. Zuweilen erfolgen hämorrhagische Darmentleerungen. Diese Affektion könne sich zwanzig und mehr Jahre hinziehen und der Tod bei einer der Krisen eintreten.

Auch ich kenne eine derartige, sich über Jahre hinziehende Affektion, die unter anfallsweisen Blutungen (Haut, Nase, Darm) zu schwerer Anämie führt, aber immer in den Remissionszeiten gebessert wird.

Solche Erkrankungen können natürlich weder mit septischen noch mit leukämischen Prozessen etwas zu tun haben.

Bemerkenswert ist indessen eine Beobachtung von Klein, in der ein Werlhof trotz schwerster Anämie schon fast völliger Genesung entgegenging, bei einem Rezidiv nach zwei Monaten aber die leukämische Natur des Leidens zum Vorschein kam.

Andere Formen beruhen auf schwerer kryptogenetischer Sepsis und sind durch die bakteriologische Blutuntersuchung zu diagnostizieren.

Manche rasch verlaufende Fälle Biermerscher Anämie und Botriocephalusanämie bieten das Bild des Werlhof.

Seit einer Reihe von Jahren weiß man, daß akute lymphatische Leukämie klinisch vollkommen unter dem Bilde des Morbus Werlhof verlaufen kann. Die genaue Untersuchung auf Lymphdrüsen, Milz, Knochenempfindlichkeit, besonders aber die Erhebung des Blutbefundes sind des-

halb bei jedem Werlhof heute unerläßlich. Noch immer werden Fälle von Purpura fulminans und Werlhof publiziert, die nach den Sektionsbefunden nichts als akute Leukämien sind.

Man muß sich sehr daran erinnern, daß in so akuten Fällen die Leukocytenwerte ganz gewöhnlich keine hochgradigen sind, und daß die qualitative Zusammensetzung der Leukocyten weit ausschlaggebender wird. Siehe Seite 307.

Auch können trotz leukämischen Blutbefundes alle Vergrößerungen der Milz und Lymphdrüsen fehlen; was eben gar nicht gegen die leukämische Natur der Krankheit spricht.

Nun gibt es aber auch akute und perakute Pseudoleukämien unter dem Bilde des Werlhof, die rasch tödlich endigen. Es sind aleukämisch verlaufende Lymphocytomatosen, bei denen Milz und Lymphdrüsen mitunter vergrößert sind, mitunter aber auch nicht (Mosse). Im letzteren Falle (siehe eig. Beob. S. 316) kann sogar der Blutbefund völlig nichtssagend und unbeweisend sein, quantitativ wie qualitativ (bei Mosse aber war er sublymphämisch). Ja selbst der Sektionsbefund (Follikelschwellung der Milz, kleine Lymphdrüsen) würde wohl fast stets, selbst dem pathologischen Anatomen von Fach, nicht einmal den Gedanken an Leukämie aufkommen lassen. Und doch ergibt die genaue hämatologisch-histologische Prüfung, daß ganz unzweifelhaft aleukämisch-leukämische Lymphocytomatose vorliegt (Milz, Lymphdrüsen, Knochenmark).

Es muß daher dieses Gebiet des Werlhof ganz neu bakteriologisch, aber gleichzeitig auch hämatologisch-histologisch bearbeitet werden. So gut wie alle Angaben der bisherigen Literatur sind wertlos, da bisher diejenigen Gesichtspunkte gefehlt haben, die den scheinbar negativen Befund doch zu einem positiven gestalten. Auch ein bakteriologischer Befund allein ist noch nicht sicher beweiskräftig, da es sich um sekundäre Infektion handeln kann.

Skorbut.

Über Skorbut liegen nur wenige genaue Blutuntersuchungen aus neuerer Zeit vor. Die Anämie ist in ihrem Grade natürlich sehr verschieden und von den Blutverlusten abhängig. Uskoff sah die R.-Zahl bis 3 500 000 herabgehen, Senator in einem letalen Falle bis 750 000 und Hämoglobin bis 11%.

Wie bei fast allen schweren Schädigungen der Erythropoëse gehen die Hämoglobinwerte zumeist tiefer herab, als der Blutkörperchenzahl entspricht.

Bei den Leukocyten notiert Uskoff ansehnliche Leukocytosen, 20—47 000; auch Senator berichtet von starker neutrophiler Leukocytose bis 60 000, dabei einige Myelocyten, zahlreiche Normoblasten, vereinzelt

Megaloblasten. Bei der Sektion erwiesen sich Milz und Lymphdrüsen als normal. Das rote Knochenmark enthielt viel Lymphoidzellen. In eigener Beobachtung fehlte eine wesentliche Erhöhung der Leukocyten dauernd, und vermißte ich alle abnormen Formen.

Bei allen skorbutischen Erscheinungen muß das Blut sehr genau untersucht werden; denn vielfach setzen Leukämie und aleukämische Lymphocytomatosen klinisch wie Skorbut ein, und geben natürlich eine ganz andere Prognose.

Beim kindlichen Skorbut (BARLOWscher Krankheit) mit subperiostalen Blutungen neben oft starker hämorrhagischer Diathese können schwere Anämien entstehen.

SENATOR deutete das Leiden als aplastische Affektion des Knochenmarkes, da er wenig kernhaltige Zellen und schwere Anämie sah. Im allgemeinen ist auch die Reaktion des Knochenmarkes eine geringe und langsame.

FREUND hat die genauen morphologischen Blutbefunde der Literatur gesammelt. Es sind alles Ergebnisse ohne Besonderheiten. Oft ist die Anämie mäßig. Leukocytose kommt vor, kann aber auch fehlen.

Auch ich sah bisher keine auffallenden histologischen Blutbilder.

Von Wichtigkeit ist hier eine Veränderung des Knochenmarkes, auf die ich zuerst hingewiesen habe, und die später allgemein bestätigt worden ist, nämlich das Vorkommen von zellarmem Fasermark. LOOSER sucht diese Erscheinung als sekundäre zu deuten; doch ist dies sehr unwahrscheinlich, und wird von SCHMORL mit gewichtigen Gründen bestritten.

Hämophilie.

Bei dieser hochinteressanten Art von hämorrhagischer Diathese spielt bekanntlich die Vererbung die entscheidende Rolle. Nach den neueren Statistiken von LOSSEN und SAHLI sind die Bluter ausschließlich Männer; GOODALL gibt das seltene Vorkommen bei Frauen an.

Genaue histologische und physikalisch chemische Untersuchungen des Blutes fehlten bisher völlig; erst SAHLI hat diese Lücke ausgefüllt und gezeigt, daß das Blut so gut wie völlig normal ist.

Besonderes Interesse muß hier dem Gerinnungsvermögen des Blutes beigelegt werden. SAHLI und schon vorher AL. SCHMIDT konnten nachweisen, daß im Stadium zwischen den Blutungen eine hochgradig verminderte Gerinnungsfähigkeit des Blutes vorhanden ist. Bei den Blutungen selbst steigert sich das Gerinnungsvermögen bedeutend als Reaktionserscheinung des Organismus. Gleichwohl dauert der Blutverlust weiter an, und SAHLI erblickt die Ursache in Abnormitäten der Gefäßwandungen,

welche zu wenig gerinnungserzeugende Substanzen liefern. Gerinnungsverlangsamung und Abnormität der Blutgefäßwand sind koordinierte Erscheinungen. Aus lokal veränderten Gefäßwänden erklären sich vielleicht gewisse lokale hämorrhagische Diathesen, wie diejenigen der Nieren (SENATOR) oder des Uterus (eig. B.).

Literatur: SAHLI, Zeitschr. f. kl. M. 1905. Bd. 56. Hier die Literatur über Hämophilie gesammelt.

Literatur über hämorrhagische Diathesen.

ALLACIA, Ref. Fol. haem. 1904. S. 33. — BENSAUDE et RIVET, Arch. génér. de méd. 24. I. 1905. — DENYS, Zieglers Centralbl. 1893. S. 174. — FREUND, Deutsch. Arch. f. kl. M. 1905. Bd. 86. — GOODALL, Scot. Med. and surg. J. 1905. — GRANDIDIER, Die Hämophilie. Leipzig 1877. — HASTINGS, Americ. J. 1905. — HEUBNER, Berl. m. Ges. 1903. 11. III. u. Disk. — KOCH, Die Blutkrankheiten in ihren Varianten. Stuttgart 1889. — LENOBLE, Sem. méd. 1904. — LITTEN, Nothn. Sammlung, Bd. VIII, eingehende Darstellung. — LOOSER, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 62. — LOSSEN, Deutsch. Zeitschr. f. Chir. 1905. Bd. 76. — MOSSE, Naturf.-Vers. Breslau 1904; Festschr. f. Senator. 1904. — NAEGELI, Zieglers Centralbl. 1897. — RISEL, Zeitschr. f. kl. M. 1905. Bd. 58. — ROMMEL, Berl. kl. W. 1903. Nr. 33. — ROSENBLATH, Centralbl. f. Bact. u. Paras. 1903. Bd. 39. — SAHLI, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 56. 1905. — SENATOR, Berl. kl. W. 1906. S. 501. — SPIETSCHKA, Arch. f. Derm. u. Syph. 1891. Bd. 23. — USKOW, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1878.

Infektionskrankheiten.

ALLGEMEINES.

Der Einfluß fast aller Infektionskrankheiten auf Blut und blutbildende Organe ist unverkennbar. Dabei treten vielfach nicht nur allgemeine Veränderungen auf, wie Anämie, Hydrämie, Leukocytose, sondern oft kommt einer bestimmten Krankheit auch ein ganz bestimmter Befund, besonders in bezug auf die weißen Blutkörperchen zu, der mit spezifischen Momenten der Krankheit selbst, nicht nur mit Kranksein im allgemeinen im Zusammenhang steht.

Die Entstehung von Anämie ist etwas sehr Häufiges bei allen Infektionskrankheiten. Bei der Steigerung der vitalen Prozesse findet ein Mehrverbrauch roter Blutkörperchen statt. Viel wichtiger ist die direkte Schädigung der Cytogenese durch Toxine, und für das Zustandekommen von Anämie endlich ist zu berücksichtigen, daß viele Infektionskeime im Knochenmark selbst Entzündungsherde erzeugen.

Diese, im wesentlichen toxogenen, Anämien der Infektionskrankheiten bieten nur wenig Besonderheiten. Nahezu konstant ist die stärkere Reduktion des Hämoglobins im Vergleich zur R.-Zahl. Man wird also erniedrigte F.-I. antreffen.

Der Grad der Anämie ist von vielen Faktoren abhängig, steht aber im allgemeinen in unverkennbarer Beziehung zur Schwere und Dauer des Leidens.

Morphologisch wird man sehr häufig blasse Erythrocyten nachweisen können, vielfach auch polychromatische und basophil gekörnte. Normoblasten in vereinzelten Exemplaren tauchen gelegentlich auf, besonders bei stärkeren Leukocytosen.

Hydrämie (Verwässerung des Serums) und Abnahme des Eiweißgehaltes kommen bei manchen Infektionskrankheiten vor, und sind ebenso auf die Allgemeinstörungen zurückzuführen wie unter anderen Verhältnissen.

Auf alle diese Momente, besonders auf die Anämie, werde ich im folgenden nur ausnahmsweise genauer eingehen; handelt es sich doch um Störungen allgemeiner Art.

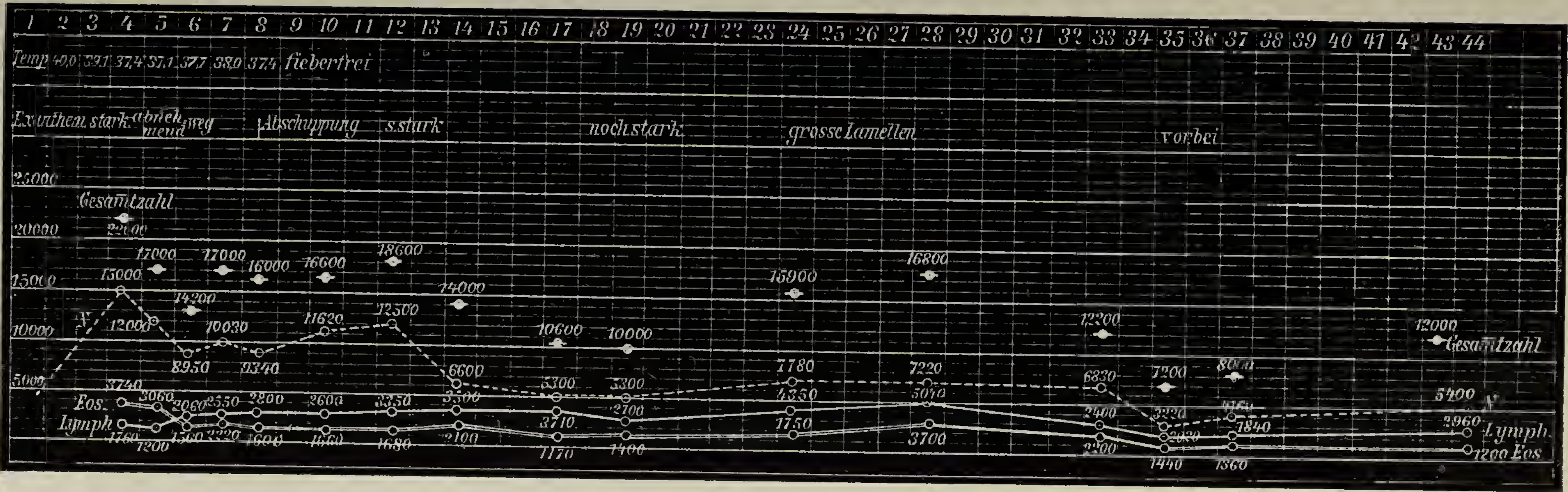
Entschieden interessanter und wichtiger sind die Veränderungen in der Zahl und Zusammensetzung der Leukocyten, weil gerade auf diesem Gebiete die speziellen Momente der Infektionserreger deutlicher sich ausdrücken. Es zeigt sich nämlich, daß gewisse Krankheiten zu einem bestimmten Leukocytenbild, oder besser zu bestimmten zeitlichen Schwankungen in den Mengen der einzelnen Leukocytenarten führen. So ist es feststehend, daß bei Typhus abdominalis eine verminderte, bei croupöser Pneumonie, Scarlatina eine erhöhte Zahl von weißen Blutkörperchen im Blute kreist. Auch in bezug auf die einzelnen Arten bestehen große Differenzen. Während die croupöse Pneumonie vor der Krise keine Eosinophilen aufweist, sind diese Zellen bei Scharlach auf der Höhe der Affektion erheblich und oft ganz gewaltig vermehrt.

Diese Momente bieten nicht nur ein wissenschaftliches, sondern oft auch ein praktisch diagnostisches Interesse, so daß eine genauere Schilderung von Wert wird.

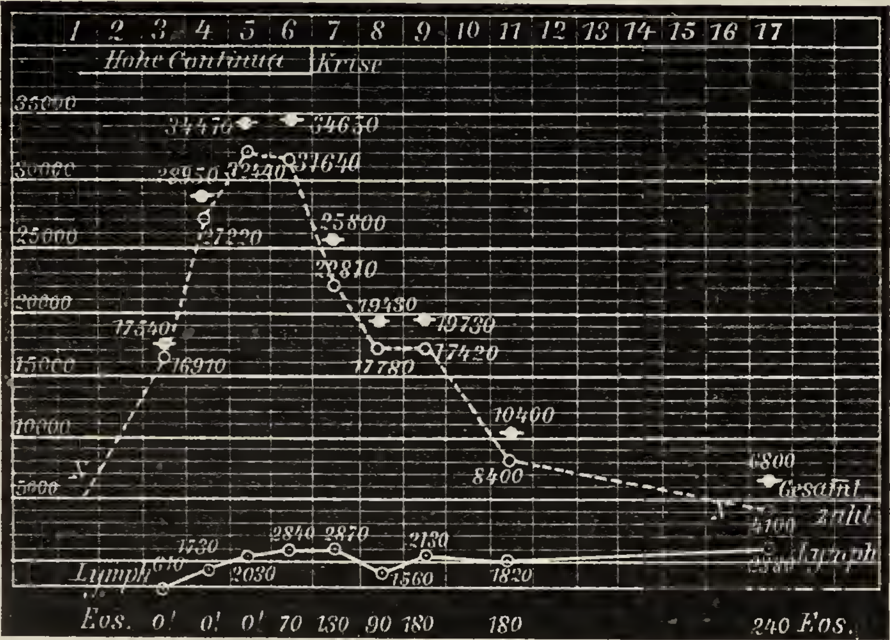
Um absolut gültige Gesetze kann es sich freilich dabei nicht handeln; denn Komplikationen und Mischinfektionen können wesentliche Modifikationen durch das Hinzukommen neuer Gesetze bedingen. Unter keinen Umständen sind aber diese Leukocytenbewegungen zufällige, wie sie sich auch von der Ernährung, dem Fieber und zahlreichen anderen Faktoren als völlig unabhängig erweisen. Vielmehr stehen sie in engster Beziehung zu der Einwirkung bestimmter Krankheitstoxine auf die Funktion der Leukocyten bildenden Organe.

Bei Leukocytose handelt es sich um eine lebhafte Reizung und Steigerung der Leukopoëse, bei Leukopenie zumeist um eine Hemmung, um einen gewissen, oft sehr beträchtlichen, Grad von Insuffizienz des Knochenmarkes (siehe Seite 162—164).

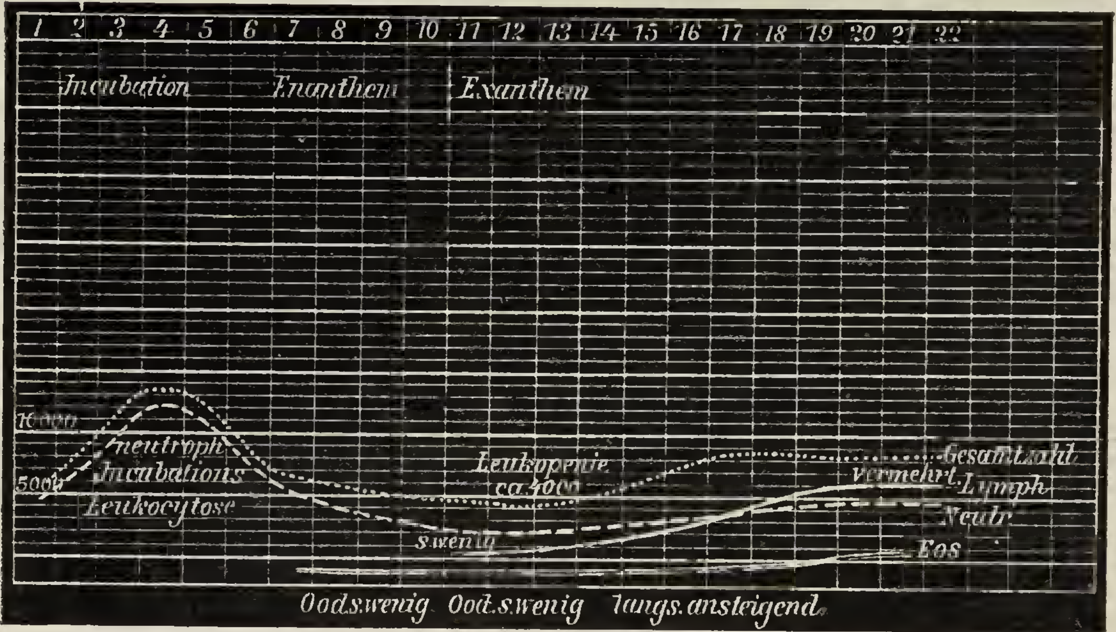
Es gibt aber auch Leukocytenschwankungen, die nicht von den spe-



Scharlach (Beispiel enormer Eosinophilie).



Croupöse Pneumonie.



Masern (Schema).

-•- Gesamtzahl. -------- Neutrophile. ——— Lymphocyten. ═══ Eosinophile.

ziellen Bakterientoxinen, sondern von Allgemeinerscheinungen abhängig sind. Dazu gehören die postinfektiöse Lymphocytose und Eosinophilie, die wohl gesetzmäßig die Erholung des Patienten begleiten.

Auf allgemeine biologische Erscheinungen ist auch zurückzuführen, daß diejenige Zellart, die auf der Höhe des Leidens vermehrt war, in der Rekonvaleszenz besonders niedrige Werte aufweist, und umgekehrt jene Leukocytenarten bei der Genesung besonders vermehrt auftreten, die bei Acme des Prozesses völlig gefehlt hatten oder wesentlich reduziert waren.

Croupöse Pneumonie.

Die erhebliche Vermehrung der Leukocyten bei fibrinöser Pneumonie war schon den älteren Autoren[1] wohlbekannt, und wurde namentlich von Halla, Hayem, Rieder, Laache, Monti und Berggrün, Bieganski und später in besonders sorgfältiger Weise von Türk nachgewiesen. In der Regel erreichen die Werte 20—30 000, ausnahmsweise höhere Zahlen.

Sehr bald indessen machten verschiedene Autoren die Erfahrung, daß es auch, immerhin ungleich seltener, Fälle ohne deutliche Steigerung der Leukocyten und sogar solche mit Leukopenie gibt. Dabei stellte es sich heraus, daß dieser zweiten Gruppe einer sehr viel schlechtere Prognose zukommt, indem über 50% der Patienten ohne Leukocytose sterben. Insbesondere Jaksch, Sadler, Tschistowitch, Laehr usw. haben nachdrücklich die ungünstige prognostische Bedeutung der geringen Zahl von weißen Blutkörperchen hervorgehoben. Ewing vermißte Leukocytose sechsmal unter 101 Fällen, und alle sechs starben. Bei Cabot fehlte die Vermehrung über 10 000 32mal unter 329 Pneumonien, und von diesen 32 starben 30, einer schien moribund, genas aber zuletzt, und der letzte Fall betraf eine sehr milde Infektion. Auch in den letalen Fällen von Philosofoff ist in $^{7}/_{10}$ die geringe Leukocytenzahl oder der Abfall bei der Verschlimmerung deutlich, in großem Gegensatz zu den geheilten Pneumonien.

Viele Autoren dachten an enge Beziehungen zwischen der Höhe der Leukocytose und dem Fieber oder der Größe der Exsudation; doch fand man bald so viele Ausnahmen, daß eine direkte Relation durchaus bestritten werden mußte.

Die einzig richtige Erklärung kann nur darin gefunden werden, daß die Höhe der Leukocytose von der Stärke der Knochenmarksreaktion abhängt und diese Reaktion in bestimmten Beziehungen zur Toxinmenge steht, insofern, als geringe Dosis der Bakterientoxine eine mäßige, große

[1] Ich verweise für die Befunde der älteren Autoren auf die Mitteilungen von Türk (Infektionskrankheiten), da ich für historische Darstellungen keinen Raum habe.

Dosen eine starke und sehr große zuerst eine bedeutende Leukocytose auslösen, dann rasch aber zum Versagen der Reaktion führen.

In der Tat ist wiederholt bei tödlichen Fällen eine starke initiale Vermehrung, bald aber ein Sinken auf subnormale Werte gesehen worden, und TSCHISTOWITSCH, RIEDER, ROSENOW, WILLIAMSON, haben dies auch experimentell nachgewiesen. Dieses Verhalten entspricht, wie wir früher gesehen haben, allgemein biologischen Erscheinungen der Leukopoëse.

Das Versagen der Reaktionsfähigkeit des Knochenmarkes erklärt uns auch, warum alle Versuche fehlschlagen, durch künstliche Mittel (Leukocytotica) die Zahl der weißen Blutzellen zu steigern.

Es ist der fehlenden Leukocytose von verschiedenen Seiten, z. B. von MARAGLIANO, jeder prognostische Wert abgesprochen worden, weil auch Patienten mit starker Vermehrung sterben und andere trotz Leukopenie geheilt werden. Mit Unrecht! Das wäre ein völliges Verkennen der Entstehung und Bedeutung biologischer Phänomene. Selbstverständlich wird eine leichte Infektion nur geringe Reaktion auslösen, und ebenso begreiflich ist es, daß manche Patienten auch trotz guter Reaktion des Knochenmarkes sterben. Der Tod tritt eben bei Pneumonie nicht ausschließlich als Toxintod ein. Einmal kann eine sehr ausgebreitete Infiltration zum Erstickungstod führen; andererseits ist an den Einfluß von Komplikationen, wie Herzmuskelinsuffizienz, Eiterung, Meningitis, zu denken. In der Tat waren denn auch oft solche sekundäre Momente mit dem Tod in unbestreitbarem Zusammenhang. Es wäre unsinnig, und zeugte von keinem klinischen Verständnis, wenn man lediglich nach dem Grade der Leukocytose die Prognose stellen wollte; aber sicherlich stehen wir hier vor einem, und zwar sehr wichtigen Faktor zur Beurteilung des Verlaufes, was sich ja deutlich genug schon darin kundgibt, daß über die Hälfte der Fälle ohne Leukocytose stirbt.

In neuerer Zeit hat namentlich PAESSLER die Leukocytenverminderung bei Pneumonie mit dem Eindringen von Kokken in die Blutbahn in Beziehung gebracht. Es ist wohl nicht zu bestreiten, daß hier eine Relation vorliegt, wahrscheinlich aber nicht eine kausale; sondern es ist eher daran zu denken, daß beim Darniederliegen der reaktiven Kräfte des Organismus die Bakterien leichter in die Blutbahn eindringen und sich hier vermehren.

Von anderer Seite, besonders von PROHASKA, sind Pneumokokken im Blute in allen Krankheitsfällen nachgewiesen worden; indessen bestehen noch immer große Differenzen zwischen den Befunden der einzelnen Autoren in bezug auf die Häufigkeit des Pneumokokkennachweises.

Untersuchungen über die einzelnen Leukocytenarten bei croupöser Pneumonie lagen zuerst von EINHORN und EHRLICH vor, sodann von RIEDER, KLEIN, BIEGANSKI, MONTI und BERGGRÜN, MANDYBUR, ZAPPERT, und wiederum besonders von TÜRK. Auf Grund aller dieser Untersuchungen,

die sich mit zahlreichen eigenen decken, kann man etwa folgende Sätze als nachgewiesen betrachten, deren Formulierung und Beweisführung wir besonders TÜRK verdanken.

Die Leukocytose der croupösen Pneumonie ist eine ausgesprochen neutrophile. Sie beginnt rasch nach dem Schüttelfrost, hält sich oft längere Zeit auf der Höhe, und nimmt vielfach zu bis zur Krise. Mit der Krise, oder schon etwas vorher, beginnt ein Abfallen, das oft recht rasch, sprungweise, vor sich geht. Pseudokrisen erzeugen fast stets keine Reduktion der Leukocyten. Erhebliche Zahlen von weißen Blutkörperchen trotz Fieberabfall sind durch langsame Resolution oder durch Komplikationen bedingt.

Eosinophile Zellen fehlen völlig oder sind enorm selten bis gegen die Zeit der Krise. Oft tauchen die ersten Exemplare einen Tag, seltener zwei Tage vor der Krise auf, nehmen nach der Entfieberung zu und führen zu postinfektiöser Eosinophilie. An sich ist das Auftreten dieser Zellen prognostisch günstig, da sie eine Abnahme der Intoxikation anzeigen.

Die Lymphocyten sind vor der Krise prozentlich sehr stark, absolut gewöhnlich auch vermindert. Nachher steigt ihre Zahl bis zur postinfektiösen Lymphocytose.

Große Mononucleäre und Übergangsformen gehen nach meinen Befunden im allgemeinen parallel den N., sind daher oft absolut vermehrt, ihre Zahl bleibt auch nach der Krise hoch.

Myelocyten und pathologische Myeloblasten (Tafel 4, Fig. 5, als Blutplasmazellen[1] myeloischer Herkunft bezeichnet) kommen bei mittelschweren und schweren Affektionen vor.

Die roten Blutkörperchen sind öfters etwas vermindert; noch mehr kann das Hämoglobin reduziert sein. Normoblasten kommen öfters vor, Megaloblasten sah TÜRK.

Die Blutplättchen sind immer zahlreich und vermehrt. Nach der Krise kommt es zu sehr starken Zunahmen (crise hématoblastique).

Das Fibrin ist fast ausnahmslos vermehrt, oft sehr bedeutend. Nur bei fehlender Leukocytose wird Fibrinzunahme vermißt.

Literatur über Blut bei croupöser Pneumonie.

BECKER, Deutsch. m. W. 1900. Nr. 35 u. 36. — BIEGANSKY, Deutsch. Arch. f. kl. M. 1894. Bd. 53. — BÖCKMANN, Deutsch. Arch. f. kl. M. 1881. Bd. 29. — CABOT, Lehrbuch. — EHRLICH, Farbenanalyt. Unters. Berlin 1891. — EINHORN, ibid. u. I.-D. Berlin 1884. — EWING, Lehrbuch. — FELSENTHAL, Arch. f. Kinderh. 1893. Bd. 13. — HALLA, Prag. Zeitschr. f. Heilk. 1883. — HAYEM, Du sang. Paris

[1] Die Identifikation dieser Zellen mit Plasmazellen ist irrig, die Ableitung von myeloischen Zellen aber richtig. Es sind das die TÜRKschen Reizungsformen, wohl sicher pathologische Myeloblasten (SCHRIDDE).

1889. — JAKSCH, Zeitschr. f. kl. M. 1893. Bd. 23; Centralbl. f. klin. M. 1892. Nr. 5. KIKODSE, Russ. Ref. Ziegl. Centralbl. 1891. Nr. 3. — KLEIN, Volkmanns kl. Vortr. 1893. N. F. Nr. 87. — LAEHR, Berl. kl. W. 1893. Nr. 36. — LIMBECK, Zeitschr. f. Heilk. 1890; Arch. f. exp. Path. 1895. Bd. 35. — LOEPER, Arch. de méd. exp. 1899. S. 724. — MARAGLIANO, Kongreß f. inn. M. 1892; Berl. kl. W. 1892. Nr. 31. — MONTI u. BERGGRÜN, Arch. f. Kinderh. Bd. 17. 1894. — MORITZ, Münch. m. W. 1904. S. 1448. — PÄSSLER, Münch. m. W. 1901. S. 819 u. Deutsch. Arch. f. kl. M. 1905. Bd. 82. — PÉE, I.-D. Berlin 1890. — PICK, G., Prag. m. W. 1890. Nr. 24. — PROHASKA, Deutsch. Arch. f. kl. M. 1901. Bd. 70. — PHILOSOFOFF, I.-D. Zürich 1904. — REINERT, Blutzählungen 1892 u. Münch. m. W. 1892. Nr. 29. — RIEDER, Leukocytose 1892. — ROHDE, Rf. Münch. m. W. 1903. S. 1987. — ROSENOW, Ref. Fol. haem. 1904. S. 651. — SADLER, Fortschr. d. Med. 1892. — SCHINDLER, Zeitschr. f. kl. Med. 1904. Bd. 54. — TSCHISTOWITCH, Russ. Ref. Jahrb. f. Kinderh. Bd. 43. S. 346; Ref. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1894. — TÜRK, Blut b. akut. Infektionskrankheiten. Wien 1898. — TUMAS, Deutsch. Arch. f. kl. M. 1887. Bd. 41. — WILLIAMSON, Ziegl. Beitr. 1901. Bd. 29. — WINKELMANN, Münch. m. W. 1906. S. 25.

BRONCHOPNEUMONIEN.

Die Literatur enthält nur wenige Angaben über Blutbefunde bei anderen Pneumonien als den Diplokokkenaffektionen, und ich verweise auf die Angaben bei Typhus abdominalis, Influenza, Morbilli, Pertussis.

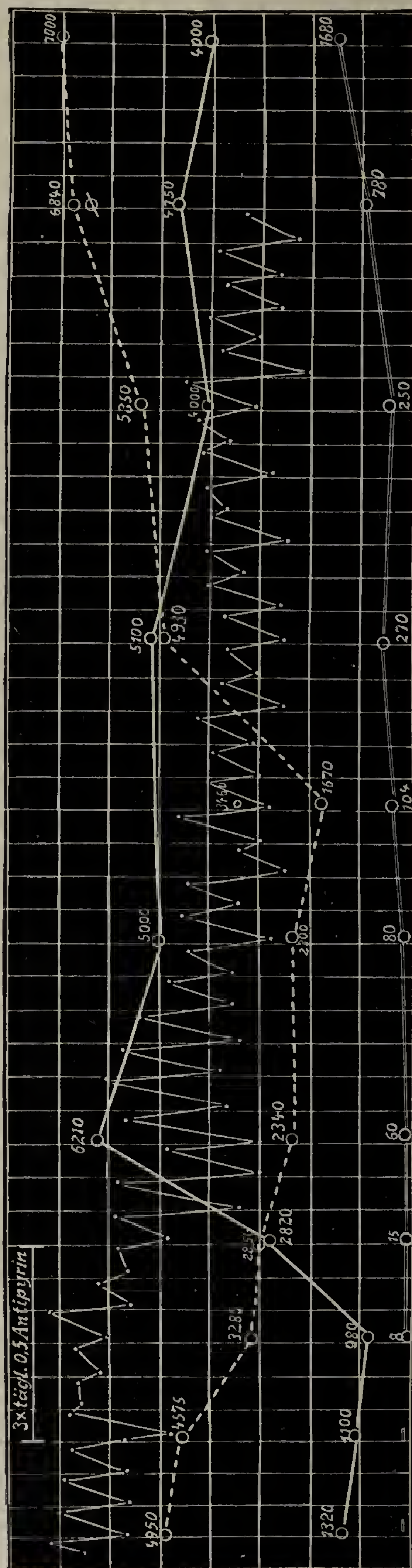
TYPHUS ABDOMINALIS.

Morphologische Blutbefunde haben gerade bei dieser Affektion eine erhebliche Bedeutung, und behalten dieselbe wohl bei, wenn man auch zugeben muß, daß mit der steigenden Sicherheit des Bacillennachweises aus dem Blute selbst die Erkennung des Leidens immer leichter wird.

Gerade bei dieser Affektion vermag eine eingehende und fortlaufende morphologische Blutuntersuchung recht interessante und wertvolle Aufschlüsse zu geben, wie wir sofort sehen werden.

VIRCHOW hatte aus theoretischen Gründen wegen der Drüsenreizung beim Typhus abdominalis eine Leukocytose angenommen. HALLA bewies an 15 untersuchten Fällen, daß im Gegenteil eine ausgesprochene Leukocytenverminderung gefunden wird. Diese Angabe wurde bald von HAYEM, LIMBECK, G. PICK, PÉE, RIEDER, JAKSCH, JEZ, ZAPPERT und anderen durchaus bestätigt. Genaue Untersuchungen legte an Hand von sechs Fällen besonders TÜRK vor, indem er, wie vor ihm besonders schon RIEDER, USKOW, JEZ, KLEIN, CABOT, auch das Verhalten der einzelnen Leukocytenarten zum Hauptgegenstand seiner Untersuchungen machte.

Da manche Fragen trotzdem noch ungelöst blieben und bei der Differentialdiagnose gegenüber anderen Leiden sich sehr störend bemerkbar



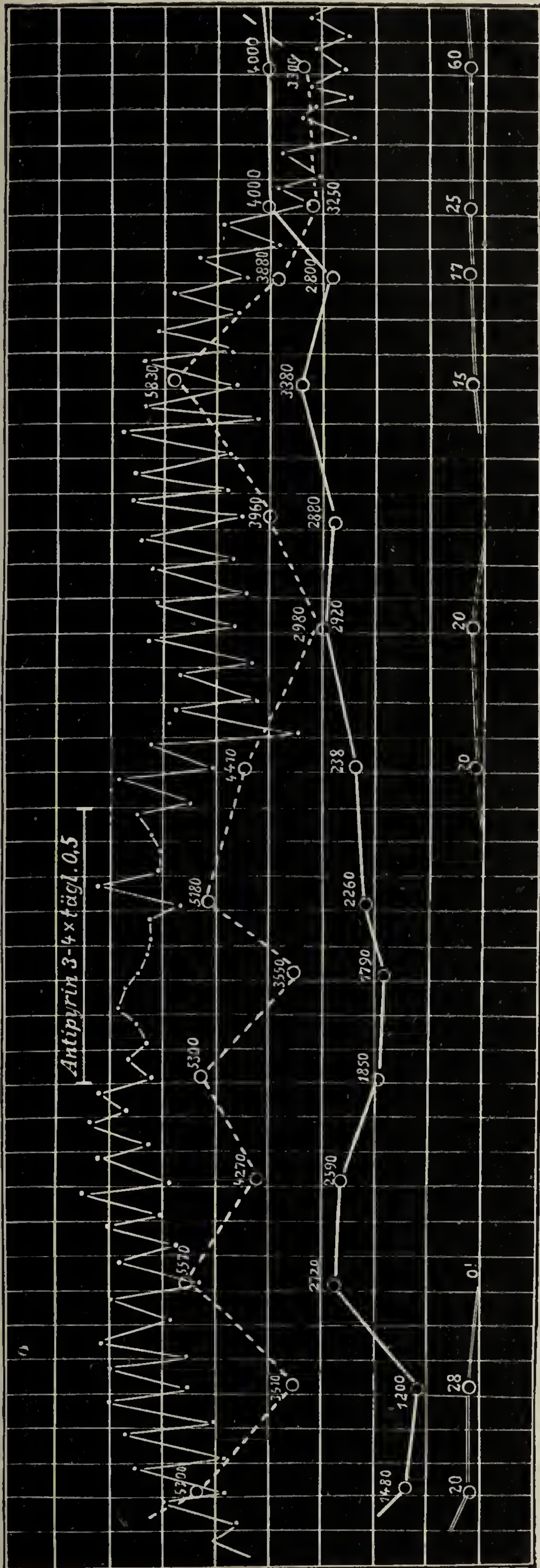
Kurve 1. Typhus abdominalis.

------ Neutrophile. ——— Lymphocyten. ═══ Eosinophile.

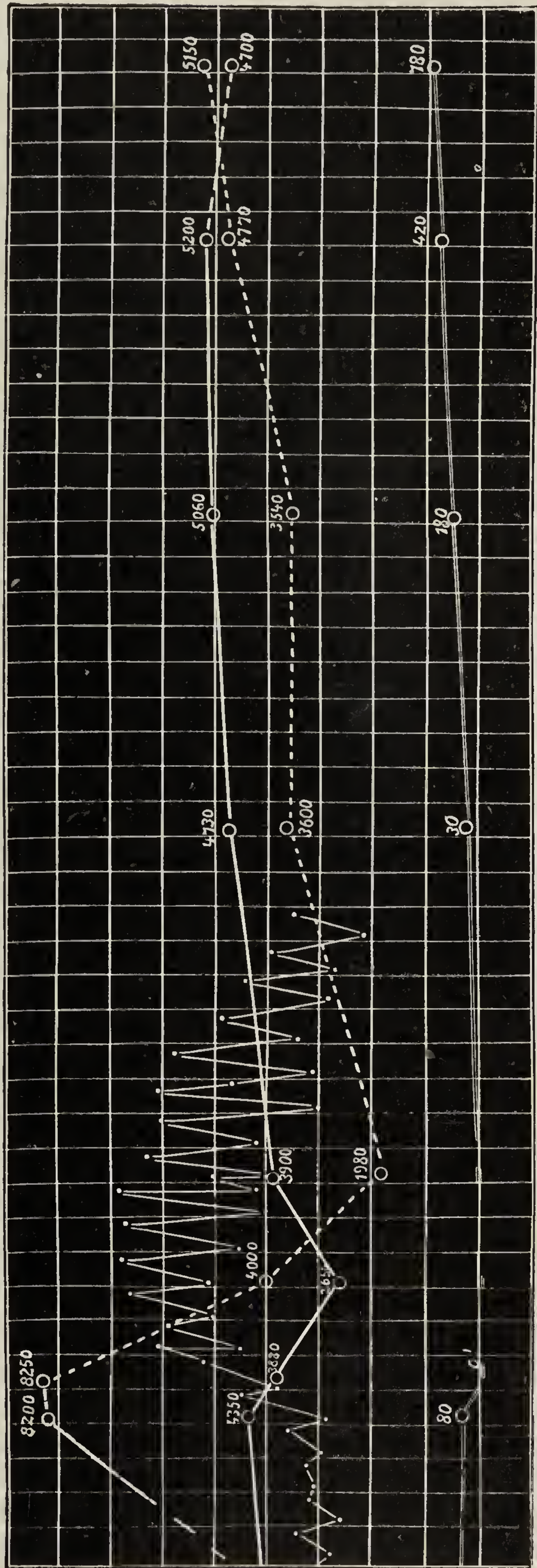
machten, so habe ich in den Jahren 1898 und 1899 mehr als 50 Typhen systematisch untersucht und die Ergebnisse 1900 vorgelegt, so daß sie einen gewissen Abschluß der Probleme sowohl in diagnostisch praktischer, als auch in theoretisch prinzipieller Weise bedeuten sollten. In den folgenden Jahren ist trotz zahlreicher Nachuntersuchungen, von denen ich besonders diejenigen von Krehl, Aronheim, Kast und Gütig, Franke, Kölner, Kühn und Suckstorff, Moritz hervorhebe, kaum irgend etwas Neues oder Abweichendes gegenüber meinen Leitsätzen bekannt geworden. Ich selber habe in einer weiteren, sehr bedeutenden Zahl von Typhusaffektionen stets nur Bestätigungen gefunden, und aus all diesen nach Hunderten zählenden systematischen Untersuchungen darf die Richtigkeit meiner Angaben als erwiesen betrachtet werden. Einige Differenzen in bezug auf die Erklärung der Leukocytenschwankungen sind freilich aufgetaucht; doch sind diese Anfechtungen so unzweifelhaft irrig, daß ich nur mit Widerstreben darauf eingehe.

Die Gesamtzahl der Leukocyten erfährt bei Typhus abdominalis eine Abnahme, die zumeist von der Mitte des ersten Stadiums bis zum dritten Stadium andauert. Gewöhnlich sinken die Werte für den Erwachsenen auf 2000 bis 4000 Leukocyten; bei jugendlichen Individuen ist oft die Gesamtzahl nicht so stark reduziert. Leichte Fälle führen zumeist zu mäßiger, sehr schwere gewöhnlich zu hochgradiger Herabsetzung; und es kann die Zahl der weißen Blutkörperchen bis auf 1000 und tiefer sinken.

Komplikationen können diese allgemeinen Regeln modifizieren, und muß ich darauf spezieller eingehen.



Kurve 2. Typhus abdominalis mit Rezidiv.



Kurve 2. Fortsetzung.

Im allerersten Beginn des Typhus ist inzwischen die von mir aus den Verhältnissen des Rezidivs angenommene leichte Leukocytose gefunden worden (SAHLIsche Klinik). Im vierten Stadium der Krankheit weichen die Gesamtzahlen gewöhnlich nicht erheblich von den physiologischen Werten ab; dagegen sind die Einzelwerte der Leukocytenarten zumeist

sehr abnorme; wie denn überhaupt in den Schwankungen der verschiedenen Arten der Leukocyten sich die Eigenart der Affektion noch viel deutlicher ausdrückt als in den Gesamtzahlen.

Die neutrophilen Leukocyten bieten folgenden Verlauf der Kurve: Nach einer initialen mäßigen Vermehrung, die 1—2 Tage andauert, mitunter kaum einen Tag lang besteht, fällt die Zahl der Neutrophilen langsam auf leicht verminderte Werte im ersten Stadium. In der Folgezeit dauert die Abnahme an und pflegt immer ausgesprochener zu werden bis zum letzten Fiebertag. In einer sehr großen Zahl meiner Beobachtungen war das Minimum der N. mit 1500—2500 in den letzten Tagen der Krankheit vorhanden; ebenso bei Courmont und Barbaroux ganz konstant. In der Rekonvaleszenz erfolgt eine stetige Zunahme, oft ziemlich rasch. Normalwerte werden bald erreicht und später oft für Wochen sogar überschritten.

Die eosinophilen Zellen verschwinden gewöhnlich wie auf einen Schlag mit dem Beginn des Typhus. Weitaus seltener sind spärliche Eos. bei leichten Fällen oder in den ersten Tagen, aber stets nur in Bruchteilen eines Prozentes vorhanden. Im dritten Stadium tauchen die ersten Zellen dieser Art wieder auf und nehmen langsam und regelmäßig zu. In der Rekonvaleszenz dauert die postinfektiöse Eosinophile an und kann zu bedeutenden Werten (bis 1200 Eos.) für längere Zeit führen.

Die Lymphocyten nehmen im ersten und zweiten Stadium des Typhus gradatim ab und können bei schweren Fällen sehr niedrige Zahlen, sogar bis 100, erreichen. Mit dem Ende des zweiten Stadiums pflegt aber eine erhebliche und oft rasch auftretende Zunahme sich einzufinden. Die Zahl der L. wird dann häufig absolut gesteigert, kann ausnahmsweise sogar sehr bedeutend (10 000! eig. B.) werden. In der Regel übertrifft der Lymphocytenwert denjenigen der N., und man bezeichnet das als die charakteristische Typhuskreuzung der Kurven.

In einzelnen Fällen, besonders bei Komplikationen, ist die Lymphocytenzahl des dritten und vierten Stadiums nicht so bedeutend oder fehlt. In der Rekonvaleszenz kommt es zu ansehnlicher postinfektiöser Lymphocytose.

Die Übergangsformen gehen in ihren Schwankungen zumeist den N. parallel. Myelocyten werden nur höchst vereinzelt getroffen.

Komplikationen treten beim Typhus abd. überaus häufig auf und sind öfters imstande, das Blutbild wesentlich zu verändern. Die stärksten Vermehrungen werden bei Perforativperitonitis und Darmblutungen gesehen; indessen können schon Bronchopneumonien, Eiterungen, z. B. Parotitis, Glutaealabscesse, Otitis media und ganz besonders auch starke Durchfälle zu erheblichen Leukocytosen führen. Ohne Ausnahme handelt es sich dabei um reine Vermehrung der Neutrophilen, und bei einer fortlaufend angelegten Kurve sieht man von einem Tag auf den

anderen plötzlich die N. in die Höhe schnellen, oft bevor klinisch überhaupt etwas Besonderes auffällt. Dabei pflegen die L. ihren Stand vollkommen, natürlich nur in den allein maßgebenden absoluten Werten, zu behaupten.

Nun sind die Fälle aber durchaus nicht selten, in denen trotz schwerer Komplikation, z. B. Pneumonie, die erwartete Leukocytose vollkommen ausbleibt oder nur ganz unverhältnismäßig schwach ausfällt. Dafür gibt es nur eine Erklärung: die starke funktionelle Hemmung der Zellbildung im Knochenmark, die bei den schweren typhösen Affektionen so häufig vorkommt.

Kast und Gütig verzeichnen die Erfahrung, daß nur im dritten und vierten Stadium, nicht aber im Anfang, durch Komplikationen Leukocytose hervorgerufen werde. Im allgemeinen ist das richtig, im speziellen kenne ich davon indessen mehrere Ausnahmen. Das kann nicht anders sein, weil es sich um komplizierte biologische Reaktionen und nicht lediglich um reine Chemotaxis handelt.

Abnorme und komplizierte Formen des Typhus abdominalis.

Sehr leicht verlaufende Typhen (T. levissimus) zeigen prinzipiell völlig identisches Verhalten; aber gerade so, wie die Stadien auf ein Minimum zusammengedrängt sind, so verlaufen auch die einzelnen Phasen der L.-Schwankungen sehr rasch. Trotzdem kommt es auch hier zu der ausgesprochensten Leukopenie (eig. B.) mit nachträglicher Lymphocytose und zu Reduktion, oft aber nicht zum völligen Schwinden der Eos.

Bei den über viele Wochen und Monate sich hinziehenden Typhen kann man oft klinisch, besonders gut aber hämatologisch nachweisen, daß eine Reihe von Anfällen sich ineinander schiebt. Dabei kommt es nie zu Entfieberung. Mit der Rekrudescenz nehmen die N. anfänglich etwas zu, sinken aber bald noch tiefer ab als zuvor. Die Lymphocyten fallen von Beginn an ab, und Eosinophile, die oft schon wieder aufgetaucht waren, verschwinden vollständig.

Rezidive wiederholen bis in alle Einzelheiten die Verhältnisse der ersten Affektion. Überaus deutlich setzen sie mit neutrophiler Leukocytose für 1—2 Tage ein; die Eosinophilen verschwinden von einem Tag zum anderen. Diese Bluterscheinungen gehen dem Eintreten des Fiebers und anderen klinischen Erscheinungen voraus, und mehrfach ist mir schon 24—36 Stunden vor dem Wiederaufstieg der Temperatur bei völligem Wohlbefinden des Patienten die Vorhersage des Rezidivs gelungen.

Diagnostischer Wert der Leukocytenuntersuchung bei Typhus.

Es ist heute allgemein und von kompetentester Seite anerkannt, daß das Fehlen der Leukocytose, und besonders die erhebliche Verminderung der weißen Blutkörperchen diagnostisch zu den wichtigsten Symptomen eines Typhus abd. gehören. Es wäre aber natürlich unsinnig, aus einem derartigen Blutbefund allein schon eine Diagnose zu stellen. Vielmehr darf ganz selbstverständlich ein jeder Blutbefund erst nach gründlicher Anamnese und Untersuchung als ein Symptom neben anderen in Betracht kommen. Durch die klinische Prüfung gelingt es fast stets, andere Affektionen mit Leukopenie, wie etwa Masern (ohne Exanthem), Influenza, gewisse Anginen, Enteritiden, chronische Sepsis und Miliartuberkulose auszuschließen. Außerdem kommt es nicht auf die Gesamtzahl allein an; mindestens ebenso wichtig ist die genaue Klassifikation der einzelnen Leukocytenarten.

Als diagnostisch ganz besonders wertvoll habe ich den Satz aufgestellt, daß eine Krankheit niemals Typhus sein kann, bei der Eosinophile in halbwegs normaler, normaler (100—200) oder gesteigerter Zahl vorkommen. Schon das vereinzelte Vorkommen dieser Spezies muß zu großer Vorsicht in der Diagnose mahnen. (Die Umkehrung des Satzes ist natürlich nicht zulässig.)

Wiederholt habe ich fieberhafte Affektionen gesehen mit Milztumor, Bronchitis, wenig frequentem Puls, wenn in der gleichen Familie oder im gleichen Hause Typhus geherrscht hat. Solche Fälle konnte ich durch die Anwesenheit einer normalen Zahl von Eosinophilen trotz der außerordentlich belastenden Anamnese sofort als Nichttyphen erklären. Der weitere klinische Verlauf, das Versagen der Serumreaktion, das Mißlingen des Bacillennachweises, hat mir jedesmal recht gegeben. Umgekehrt konnte ich auch Typhus levissimus diagnostizieren, lange bevor die Serumreaktion positiv war, so daß es sich also nicht bloß um leichte Infektionen mit bleibenden Eosinophilen gehandelt hatte.

Sehr auffallend und gegen Typhus sprechend ist auch die konstante Anwesenheit einer neutrophilen Leukocytose. Ich verweise auf eine Mitteilung von Widenmann, dessen Patienten ich selbst gesehen und als Nichttyphus erklärt hatte. In der Tat zeigte sich bald eine Eiterung, ähnlich ist eine Beobachtung von Grawitz, III. Auflage, S. 681, mit Milzabsceß. Bei andauernder Leukocytose ist ein unkomplizierter Typhus ganz ausgeschlossen; Typhus kann zwar immerhin noch vorliegen; doch ist das besonders für die Anfangsstadien sehr selten.

Im allgemeinen denkt man ja an Typhus, wenn nach einigen Tagen Fieber der objektive Befund immer negativ bleibt. Dieses „diagnostische Stadium", wie ich es bezeichne, fällt gewöhnlich auf das Ende der ersten Woche. Der Milztumor ist gering und vieldeutig, Widalreaktion versagt noch; vielfach würde heute die Blutkultur positiv ausfallen. In dieser

Zeit feiert die Leukocytenuntersuchung ihre Triumphe. Man findet das typische Bild: Leukopenie, wenig Lymphocyten, öfters aber doch schon Überwiegen gegenüber den N., kein Stück Eosinophile, fast kein Fibrin. Jetzt sind auch störende Komplikationen, die den Blutbefund trüben könnten, noch recht selten, oder wenn vorhanden, haben sie oft gar keinen Einfluß. In diesem letzteren Falle wird die Diagnose erst recht sicher. Ich bin der bestimmten Überzeugung, daß der Typhus abd. am Ende der ersten Woche in mehr als 95% der Fälle[1] aus diesem Befunde bei vollster Berücksichtigung von Anamnese und Status erkannt werden kann. Damit ist ausgesprochen, daß gerade für die Frühdiagnose der morphologische Blutbefund an Bedeutung die Widalsche Reaktion erheblich übertrifft und viel sicherer auch als Roseolen, Diazoreaktion usw. diagnostisch verwertet werden kann. Die gleichen Ansichten werden auf Grund sorgfältiger Stadien auch von Franke (Disk.), Kast und Gütig, Kühn und Suckstorff, Kühn, Courmont und Barbaroux vertreten.

Ich selbst habe eine ganze Reihe von Typhen am dritten und den folgenden Tagen des Frühstadiums richtig diagnostiziert, lange bevor Widal positiv war. Klinisch kommen zu dieser Zeit nach meiner Erfahrung folgende Affektionen besonders in Differentialdiagnose:

Latente Pneumonie: hat starke neutrophile Leukocytose und Fibrinvermehrung.

Enteritis: fast immer Leukocytose und Eos. nicht selten, oft vermehrt.

Eiterung: starke neutrophile Leukocytose.

Angina mit starker Rötung der Tonsillen (ohne Beläge) und auffallend großer Milz: Leukocytose kann fehlen, aber Eos. normal, oft vermehrt.

Meningitis tuberculosa: Leukopenie fehlt. L.-Zahl normal oder vermehrt. Eos. vorhanden, wenn auch nicht gerade zahlreich.

Influenza: gewöhnlich L. normal, nach Grawitz auch vermindert. Eos. vorhanden in eigenen Beobachtungen. Auch das klinische Bild ist doch fast stets abweichend. Anamnese!

Miliartuberkulose: in den ersten Zeiten fehlt die Leukopenie, die überhaupt nur selten vorkommt.

Paratyphus: die hämatologische Unterscheidung ist unmöglich; es besteht auch Leukopenie.

Es gibt seltene Fälle, in denen die Diagnose Typhus oder Nichttyphus schwierig sein kann. Alsdann sollten tägliche Untersuchungen vorgenommen werden. Der Verlauf der Kurve pflegt bald für oder gegen Typhus zu entscheiden.

---

[1] Kühn fand überhaupt bei 92% der Typhen Leukopenie.

Im allgemeinen schwieriger fällt der Entscheid, wenn bei einer schon 1—2—3 Wochen dauernden unklaren fieberhaften Krankheit eine Blutdiagnose gemacht werden sollte. Häufig ist in solchen Fällen auch die Anamnese nicht so klar und der Beginn des Fiebers unsicher. Nun sollte man natürlich wissen, ob man erstes oder drittes Stadium eines Typhus vor sich hätte; denn die Blutbefunde sind ja ganz verschiedene.

Ich erlebte einmal den Fall, daß Arzt und Patient mir von langer, mehrwöchentlicher Affektion sprachen, und bereits abfallende Fieber verzeichnet waren. Der Blutbefund stimmte indessen gar nicht für Typhus im dritten Stadium, und ich schloß diese Diagnose aus. Für Ende des ersten Stadiums aber paßte das morphologische Bild. Im Verlauf zeigte es sich, daß die anamnestischen Angaben irrig und die verzeichneten Temperaturen falsch gemessen waren. Eine spätere Widalreaktion fiel positiv aus, und nach einiger Zeit verriet eine Darmblutung, daß tatsächlich doch der Anfang des zweiten Stadiums vorgelegen hatte. Die irrige klinische Fragestellung hatte also zu einem Irrtum geführt.

Manchmal fällt die Diagnose auch in diesen Spätstadien des Typhus sehr leicht, indem das Vorherrschen oder die absolute Vermehrung der Lymphocyten auf die richtige Fährte führt. (Siehe Beispiel in meiner Arbeit im Deutschen Archiv.)

Differentialdiagnostisch kommen jetzt besonders in Betracht:

Miliartuberkulose: kann in diesen späteren Stadien, wenn auch nicht gerade häufig, Leukocytenverminderung zeigen. Gegen Typhus spricht das Fehlen der absoluten Lymphocytose.

Chronische Tuberkulosen (Lunge, Lymphdrüsen usw.): Lymphocyten sehr wenig, Eosinophile oft normal oder sogar vermehrt.

Chronische Sepsis kann ausnahmsweise Leukopenie zeigen; aber dann pflegt die Temperaturkurve im Vergleich zu Typhus ganz abweichend zu verlaufen. In der großen Mehrzahl der Fälle Leukocytose und völliges Fehlen der Eos.

In diesen späteren Stadien wird es ganz besonders nötig sein, den Verlauf der Leukocytenkurven zum Entscheid heranzuziehen, wenn die Diagnose sich als schwierig erweist.

Die Erkennung von Rezidiven aus dem Leukocytenbefund ist gewöhnlich leicht. Man kann Komplikationen nicht typhöser Natur ausschließen, wenn bald wieder Leukopenie und relative Lymphocytose herrscht, während bei anderweitiger Komplikation (zumeist) die N. vermehrt sind.

Es gelingt, Rezidive vorauszusagen, wenn man regelmäßige Untersuchungen (Kurven) vornimmt.

Auch für die **Prognose** sind gewisse Anhaltspunkte dem Blutbilde zu entnehmen. Freilich soll man sich dabei bewußt bleiben, daß die Leukocytenschwankungen lediglich über die Schwere der Toxinvergiftung etwas auszusagen vermögen, und daß der Tod auch aus ganz anderen Ursachen

(Darmperforation, Nephritis, Herzmuskelinsuffizienz, Eiterungen usw.) eintreten kann.

Prognostisch günstig ist

1. Das Vorhandensein spärlicher Eosinophiler auf der Höhe des Leidens (= milde Infektion).

2. Wiederanstieg der Eos. (III. Stadium).

3. Relativ hohe Werte der N.; dabei darf aber keine Komplikation vorliegen.

4. Steigende Lymphocytose im dritten Stadium, spricht für Überwindung der schwersten Infektion.

Prognostisch ungünstig ist das tiefe Sinken aller Leukocyten, besonders der Lymphocytensturz; ferner das völlige Fehlen von Leukocytose trotz schwerer Komplikationen.

Ursache der Leukocytenschwankungen beim Typhus abdominalis.

Ich muß auf frühere theoretische Erörterungen verweisen (S. 147, 162ff.) und betonen, daß nur die biologische Änderung in der Funktion der blutbildenden Organe eine genügende Erklärung geben kann. Es handelt sich um toxische Insuffizienz des Knochenmarkes, dessen neutrophile Komponente besonders affiziert ist: Hemmung der Zellbildung. So gelang es in den Versuchen, die Studer unter meiner Leitung mit Typhustoxin vorgenommen hat, bei Tieren eine völlig analoge Leukopenie zu erzeugen.

Negative Chemotaxis kann keine Rolle spielen, weil sie nicht imstande ist, die komplizierten Phänomene zu erklären (siehe auch S. 153 den Versuch mit Terpentinölinjektion).

Grawitz glaubt, daß verschiedene Ernährung und Medikation einen Einfluß auf die Leukocytenwerte beim Typhus entfalte, und daß dadurch manche Unterschiede in den Befunden der einzelnen Autoren erklärt seien. Ich kann das nicht zugeben. Wie soll das bißchen Nahrung etwas ausmachen, wenn eine mächtige, sonst unfehlbar Eiterung auslösende sterile Terpentinölinjektion gar keinen Einfluß entfaltet und eine Pneumonie oft ebenfalls nicht?

Übrigens habe ich mich genug davon überzeugt, daß gerade beim Typhus Medikamente, Mahlzeiten usw. gar keine irgendwie sicheren Schwankungen bedingen; am ehesten geschieht dies durch Bäder. Da biologische Reaktionen in erster Linie nicht von äußeren Momenten, sondern von der Reaktionsfähigkeit des Individuums abhängig sind, so ist ein völlig gleiches Verhalten aller Kranken gar nicht zu erwarten.

Die vorliegende Erklärung der Leukocytenschwankungen ist klinisch, experimentell und biologisch so sehr gestützt, daß sie wohl nie erschüttert

werden kann. Übrigens vertreten Türk, Kast und Gütig, Decastello, Azzurini und Massart, Kühn, Studer vollkommen dieselbe Ansicht.

Interessant sind auch die Zellbefunde im Knochenmark. Obwohl Nekrosen typhösen Ursprungs von Fränkel vielfach nachgewiesen wurden, vermißte er doch in ihrer Umgebung jede leukocytäre Reaktion, natürlich wegen funktioneller Hemmung der Zellbildung. (Und da soll das bißchen Nahrung anders wirken können?) In sehr vielen Fällen fand ich Myelocyten spärlich und vorwiegend ungranulierte Zellen (Myeloblasten); ähnlich Schur und Löwy, Longcope in 26 Fällen sogar konstant. Ganz selbstverständlich gibt es andere Fälle mit viel Myelocyten; aber das häufige Vorkommen von Myeloblastenzellmark ist doch sehr bemerkenswert, und zeugt weiter und gewichtig für die Hemmung der Cytogenese.

Es gelang mir nicht, an Kaninchen mit Typhustoxin, Myeloblastenmark zu erzeugen. Dies ist kein Gegenbeweis; denn die Tiere fühlten sich trotz zahlreicher Injektionen sehr wohl. Vielmehr spricht diese Erfahrung dafür, daß wir heute das Toxin noch nicht zuverlässig gewinnen können. Daher sind wohl auch die Erfolge mit dem Antitoxin so fragliche.

Funktionelle Variationen in der Tätigkeit des Knochenmarks waren leicht zu erzielen, nicht dagegen sichere histologische Differenzen.

Die roten Blutkörperchen bieten beim Typhus abd. keine nennenswerten Veränderungen. Es gilt das, was früher für alle Infektionskrankheiten gesagt worden ist.

Hayem betont den Mangel an Fibrin im Blut des Typhuskranken. Dem stimme ich im allgemeinen zu. Im speziellen sah ich mäßige Fibrinvermehrung bei ausgedehnter Bronchitis und Bronchopneumonie.

Literatur über Blutbefunde bei Typhus abdominalis.

Aporti e Radaeli, Congress Roma 1894. — Aronheim, I.-D. Straßburg 1906. — Azzurini e Massart, Lo sperimentale 1904. — Barbaroux, I.-D. Lyon 1900. — Becker, Deutsch. m. W. 1900. Nr. 35. — Bezançon et Labbé, Lehrbuch. — Bohland, Centralbl. f. inn. M. 1899. S. 409. — Cabot, Lehrbuch 1898. — Chetagurow, I.-D. Petersburg 1891; Ref. Virch. Arch. Bd. 126. — Courmont, Journ. de phys. et de path. int. 1900. S. 593. — Courmont et Barbaroux, Journ. de phys. et de path. génér. 1900. S. 577. — Craciuneanu, I.-D. Bukarest 1903. — Decastello u. Hofbauer, Zeitschr. f. kl. M. 1900. Bd. 34. — Edsall, Amer. J. 1904. S. 599. — Erben, Zeitschr. f. Heilk. 1905. — Felsenthal, Arch. f. Kinderh. 1893. Bd. 15. — Fergusson, Glasgow. med. J. 1905. — E. Fränkel, Mitteilungen, Grenzgebiete. 1903. Bd. 11; Münch. m. W. 1902. S. 961. — Franke, Vortrag Dresden; Rf. Münch. m. W. 1903. S. 348. Disk. — Freymuth, Deutsch. m. W. 1903. S. 350. — Germani, Gaz. degli osped. 1904. Nr. 1. — Grawitz, Klin. Path. d. Blutes. 1906; Naturf.-Vers. Breslau 1904. Disk. — Halla, Zeitschr. f. Heilk. 1883. Bd. 4. — Hayem, Du sang. 1889. — Head, Arch. of Pediatrics. 1902. S. 253. — Jaksch, Prag. m. W. 1890. Nr. 31—33. — Jez, Polnisch. 1895. — Kast u. Gütig, Deutsch. Arch. f. kl. M. 1904. Bd. 80; Münch. m. W. 1903. S. 628. — Klein, Volkm. kl. Vortr. N. F. Nr. 87. 1893. — Koblanck, I.-D. Berlin 1889. — Koelner, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 60. 1898. — Kohler,

Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 60. — KREHL, Rf. Deutsch. m. W. 1907. S. 85. Nr. 2. — KÜHN, Münch. m. W. 1902. S. 2033. — KÜHN u. SUCKSTORFF, Deutsch. Arch. f. kl. Med. 1901. Bd. 71. — KÜHNAU u. WEISS, Zeitschr. f. kl. M. 1897. Bd. 32.— LEPINE et LYONNET, Revue de méd. 1898. — LIMBECK, Klin. Path. d. Blutes. 1896 u. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 10. — LONGCOPE, Ref. Fol. haem. 1905. S. 690. — MARTEL, I.-D. Lyon 1899. — MORITZ, Münch. m. W. 1904. S. 1448. — NAEGELI, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. 67. 1900; Korr.-Bl. f. Schweizer Ärzte. 1899. Nr. 17. 1902. — PETROFF, Russky Wratsch. 1904. Nr. 23—24. — PÉE, I.-D. Berlin 1890. — G. PICK, Prag. m. W. 1890. Nr. 24. — REINERT, Zählung d. Blutkörperchen. 1891. — RIEDER, Leukocytose 1892. — ROGERS, Brit. m. J. 1902. 5. April. — SADLER, Fortschr. d. Med. 1892. — SCHINDLER, Zeitschr. f. kl. M. 1904. — SCHUR u. LÖWY, Zeitschr. f. kl. M. 1900. Bd. 40. — STUDER, I.-D. Zürich 1903. — THAYER, Bull. of the Johns Hopkins Hosp. Bd. 4. S. 30. — TÜRK, Blut b. akuten Infektionskrankheiten. Wien u. Leipzig 1898. — TUMAS, Deutsch. Arch. f. kl. M. 1887. Bd. 41. — USKOW zit. nach Rieder. — WIDENMANN, Deutsche militärärztl. Zeitschrift 1901. — ZAPPERT, Zeitschr. f. kl. M. 1893. Bd. 23.

TYPHUS EXANTHEMATICUS.

SLATINEANO et GALESESCO (Soc. de biol. 1906. 21. 7) haben 17 Fälle untersucht und Leukocytosen von 12—14 000 festgestellt. Die Blutplättchen waren vermehrt, die Erythrocyten wenig vermindert. Am 15. Tage trat mit der Besserung Leukocytenabfall ein. Die Vermehrung bestand in neutrophiler (70—80%) Leukocytose. Am Ende der Krankheit nahmen die Mononucleären zu und erreichten Werte bis 45%.

LOVE (Journ. of Path. and Bakt. 1905) konstatierte ebenfalls Leukocytose.

TUMAS (Deutsch. Arch. Bd. 41) dagegen sah bei einer tödlichen Erkrankung Abfall von 9000 bis 1600 Leukocyten.

Mithin dürfte Typhus exanthematicus unter neutrophiler Leukocytose verlaufen, und wäre wohl analog wie bei croupöser Pneumonie ein Leukocytensturz als Knochenmarksinsuffizienz prognostisch ungünstig.

DIPHTHERIE.

Die große Mehrzahl der Fälle verläuft mit neutrophiler Leukocytose, wie zahlreiche Autoren berichten (FELSENTHAL, FLESCH und SCHLOSSBERGER, SCHLESINGER, MORSE, BILLINGS, EWING usw.).

Starke Leukocytosen werden besonders beobachtet bei Sekundärinfektionen und schweren Fällen; indessen kommt auch hier wiederum als Knochenmarksinsuffizienz ein starker Abfall der Leukocyten vor dem Tode vor (GILBERT, BILLINGS). Leichte Fälle bieten geringe Leukocytose.

Die Vermehrung der weißen Blutkörperchen geht erst mit der Abstoßung der Membranen zurück, und wird dann von den postinfektiösen Erscheinungen der Lymphocytose und Eosinophilie abgelöst.

Die Eos. fehlen den schweren Stadien der Diphtherie nur selten ganz, sind aber doch spärlich und treten als prognostisch günstige Erscheinungen vor dem Abfall der Temperatur in allmählich steigender Zahl auf. Bei tödlichen Affektionen sah Engel zahlreiche neutrophile Myelocyten, Schindler indessen nur wenige.

Die prognostische Beurteilung einer Erkrankung hat nach den S. 448ff. entwickelten Grundsätzen zu erfolgen und darf nur nach der vollen Berücksichtigung des klinischen Bildes im Verein mit dem Blutbefund vorgenommen werden. Auch hier sind Kurvenbeobachtungen viel zuverlässiger als ein einmaliger Befund.

Über die Veränderungen infolge von Seruminjektionen geben Bezançon et Labbé hauptsächlich nach französischen Quellen eingehenden Bericht; indessen gehen die Befunde weit auseinander. Auch über Tierversuche mit Diphtherietoxin geben die genannten Autoren zahlreiche Einzelheiten.

Literatur über Diphtherie.

Besredka, Ann. Institut Pasteur. 1898. S. 305. — Billings, New York Med. Record. 1896. 25. 4. — Bouchut et Dubrisay, C. R. soc. biol. 1877. S. 158. — Engel, Deutsch. m. W. 1897. — Felsenthal, Arch. f. Kinderh. 1893. Bd. 15. — Flesch u. Schlossberger, Jahrb. f. Kinderh. 1905. Bd. 62. — Gabritschewsky, Ann. Institut Pasteur. 1894. S. 673. — Grawitz, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 22. — Morse, Boston Journ. 1895. 7. III. — Pée, I.-D. Berlin 1890. — Reckzeh, Deutsch. Arch. f. kl. M. 1903. Bd. 77. — Reinert, Blutzählungen. 1891. — Rieder, Leukocytose. 1892. — Simon, Arch. de méd. exp. 1903. — Schindler, Zeitschr. f. kl. M. 1904. — Schlesinger, Arch. f. Kinderh. 1896. Bd. 19 u. 1901. Bd. 30. — Weiss, S., Jahrb. f. Kinderh. 1903. Bd. 58. Jodreaktion.

Scarlatina.

Der Scharlach nimmt in bezug auf morphologische Blutverhältnisse darin eine Sonderstellung gegenüber allen anderen Infektionskrankheiten ein, daß nur hier auf der Höhe des Fiebers hohe und oft enorme Werte von Eosinophilen getroffen werden.

Die meisten Scharlachaffektionen verlaufen mit starker neutrophiler Leukocytose. Werte bis über 20 000 habe ich oft auch bei gar nicht besonders schweren Erkrankungen gesehen. Bei sehr leichten Fällen ist die Zunahme der weißen Zellen nur eine mäßige, Leukocytenzahl ca. 10 000; dagegen dürfte doch eine neutrophile Leukocytose nie ganz fehlen. Die weißen Blutkörperchen sind schon vor Ausbruch des Exanthems vermehrt und erfahren dann rasch einen starken Anstieg. Auf der Höhe der Affektion bleibt die erreichte Zahl mit geringen Schwankungen vorhanden. Mit der Entfieberung pflegen die Leukocyten sprungweise und unregelmäßig abzunehmen; aber für alle nicht ungewöhnlich leichten Erkrankungen ist es

charakteristisch, daß eine oft noch viele Tage oder mehrere Wochen andauernde Leukocytose bestehen bleibt. Erst mit dem Ende der Abschuppung finde ich in eigenen Beobachtungen Normalzellen, und ebenso spricht sich die Literatur aus.

Die erste Zunahme mit Beginn der Krankheit betrifft die Neutrophilen, und lange Zeit, oft bis zur Abschuppung, ist der Prozentsatz und der absolute Wert sehr hoch. Im Anfang sind oft fast alle Zellen polymorphkernige Neutrophile; dann aber sinkt der Prozentsatz stetig, auch dann, wenn immer noch die absoluten Werte erhöht sind. Große mononucleäre Zellen und Übergangsformen sind immer zahlreich und absolut bedeutend vermehrt. Die Lymphocyten erreichen im Anfang des Leidens äußerst niedrige subnormale Werte, erholen sich aber mehr und mehr, und sehr gewöhnlich entsteht ziemlich bald eine ansehnliche postinfektiöse Lymphocytose (siehe als Typus das Steigen der Lymphocyten in dem Fall ohne Exanthem unten).

Das regste Interesse beanspruchen die Eosinophilen. In den ersten zwei Tagen sind die Prozentsätze noch recht niedrig, die absoluten Werte vermindert, mitunter doch normal. Völliges Fehlen dürfte recht ungewöhnlich sein. Vom zweiten und dritten Tag des Exanthems an beginnt eine ganz ausgesprochene Vermehrung der Eos., die in einer Beobachtung von Türk bis auf 14% und 1780, und in der am stärksten ausgesprochenen meiner zwölf Beobachtungen gar 17% und 3740 im mm³, später 22% und 3700 betrug. Einmal konstatierte ich 25% bei 10 000 L.

Die Werte der Eosinophilen sind am höchsten bei starker Leukocytose, in schweren, aber heilbaren Affektionen. Wenn die Gesamtzahl der weißen Zellen nur unerheblich gestiegen ist, so finde ich relativ mäßige Vermehrungen auf 4—600; doch ist schon das für eine fieberhafte Infektionskrankheit bedeutend. Für letale Fälle wird das Fehlen einer stärkeren Eosinophilie angegeben (Kotschetkoff). Nach der zuerst eingetretenen hochgradigen Eosinophilie gegen Ende des fieberhaften Stadiums erfolgt im Beginn der Rekonvaleszenz oft eine gewisser Abfall, aber eine erhebliche, oft wieder ansteigende postinfektiöse Vermehrung zieht sich noch über viele Wochen hin, sofern die Zunahme auf der Höhe des Leidens eine beträchtliche gewesen war.

Die Ursache der Scharlacheosinophilie ist noch rätselhaft. Eine eigene Beobachtung scheint dafür zu sprechen, daß die Hautaffektion von ausschlaggebender Wichtigkeit ist. Wahrscheinlich bedingt die scarlatinöse Hautveränderung die Entstehung von Substanzen, die stark eosinophil chemotaktisch wirken.

Ich untersuchte drei Geschwister, die alle gleichzeitig am 7. II. 1900 an Scharlach erkrankt waren. Zwei boten typisches Scharlachexanthem. Die Eosinophilen dieser Kinder betrugen: 6jähriger Knabe am 8. II. 144 auf 14 380 L., am 9. II.

320 auf 18 740 L. und am 12. II. 942 auf 13 460 L., und eine ausgesprochene mäßige Eosinophilie blieb auch in der Folgezeit. 4jähriges Mädchen: die Werte verhielten sich sehr ähnlich.

Das dritte Kind, ein 7jähriges Mädchen, zeigte ein typisches Enanthem, später eine mäßig starke Scharlachangina, indessen nie ein Hautexanthem. In diesem Fall von Scarlatina sine exanthemate mit schwerer Störung des Allgemeinbefindens und beträchtlichen Fiebern ergab die Blutuntersuchung

2. Fiebertag, 8. II. 1900. 50 Eos. auf 21 480 L., dabei nur $^2/_3$% Lymphocyten = 140! und 97 ½% N.
9. II. 1900. — Eos. auf 23 320 L., 2% *L.* = 470. 97% N.
10. II. 1900. 180 Eos. auf 18 000 L., 4% *L.* = 760. 95% N.
12. II. 1900. — Eos. auf 23 080 L., 5% *L.* = 1160. 90% N.
14. II. 1900. 324 Eos. auf 21 400 L., 7 ½% *L.* = 1645. 85 ½% N. Wohlbefinden.
17. II. 1900. 370 Eos. auf 24 200 L., 9% *L.* = 2180. 81% N.
22. II. 1900. 40 Eos. auf 16 040 L., 16% *L.* = 2540. 81% N.
2. III. 1900. 870 Eos. auf 11 600 L., 36% *L.* = 4176. 52% N.

Hier fehlte also zur Höhezeit des Scharlachs die Eosinophilie. Sie kam auch später nicht deutlich zur Geltung, erst zuletzt als postinfektiöse. Weitere Untersuchungen über Scharlach ohne Exanthem wären sehr erwünscht. Ich finde nur bei Erben eine derartige Beobachtung, und in der Tat fehlt auch hier die Eosinophilie vollkommen!

Myelocyten trifft man in den Zeiten nach der Entfieberung gar nicht selten, meist ½—1%, einmal betrug in eigener Beobachtung der Wert 3% auf 16 000 L. Wiederholt sah ich auch eosinophile Myelocyten.

Kernhaltige Rote sind in vereinzelten Exemplaren mitunter vorhanden. Bei Scharlach entwickelt sich oft eine stärkere Anämie. Polychromasie und basophile Granulation ist dabei häufig.

Man wird nur ausnahmsweise in die Lage kommen, morphologische Blutuntersuchungen bei Scharlach diagnostisch zu verwerten. Am ehesten ist dies der Fall, wenn das Exanthem nicht typisch ausgeprägt war, oder der Arzt erst später konsultiert wurde. Bisher ist mir dreimal die retrospektive Diagnose gelungen, und zwar aus dem Vorhandensein einer Leukocytose mit reichlich Eosinophilen. Alle schwereren Fälle behalten bis zur Abschuppung eine abnorm hohe Leukocytenzahl, und es ist wohl nicht gewagt, darin eine Äußerung noch vorhandener Toxine zu sehen.

Literatur über Blutbefunde bei Scharlach.

Van dem Berg, Arch. f. Kinderh. 1898. Bd. 25. — Bowil, Journal of Path. and Bact. 1902. — Erben, Zeitschr. f. Heilk. 1904. Bd. 25. — Felsenthal, Arch. f. Kinderh. 1893. Bd. 13. — Flesch u. Schlossberger, Jahrb. f. Kinderh. 1905. Bd. 62. — Halla, Zeitschr. f. Heilk. 1883. Bd. 4. — Hayem, Du sang. Paris 1889. — Head, Arch. of Pediatrics. 1902. — Klein, Volkmanns Sammlg. klin. Vorträge. 1893. — Kotschetkoff, Ref. Ziegl. Centralbl. 1892. Bd. 3. Nr. 11. — Limbeck, Klin. Path. des Blutes. 1896. — Markie, Lancet 1901. 24. 8. — Pée, I.-D. Berlin 1890. — G. Pick, Prag. m. W. 1890. Nr. 24. — Reckzeh, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 45. — Rieder, Leukocytose. Leipzig 1892. — Rille, Arch. f. Derm. u. Syph. 1892. Bd. 24.

— SACQUÉPÉE, Arch. de méd. exp. 1902.— SADLER, Fortschritte der Medicin. 1892. — SCHINDLER, Zeitschr. f. kl. M. 1904. — TILESTON, Journal of infect. diseases. 1905; Rf. Zieglers Centralbl. S. 375. — TÜRK, Blut bei ak. Infektionskrankheiten. Wien u. Leipzig 1898. — F. WEISS, Jahrb. f. Kinderh. 1893. Bd. 35. — J. WEISS, Jahrb. f. Kinderh. 1893. Bd. 35. — ZAPPERT, Zeitschr. f. klin. Med. 1893. Bd. 23.

MORBILLI.

In großem Gegensatz zu dem Verhalten der Leukocyten bei Scharlach stehen die Befunde bei Masern. Hier gilt für das Höhestadium die deutliche wenn auch nicht hochgradige Verminderung der weißen Blutzellen und das Verschwinden der Eosinophilen.

Eine Reihe von Autoren, insbesondere RECKZEH, FELSENTHAL, ERBEN, vor allen aber in einer großen und sorgfältigen Studie RENAUD, berichten übereinstimmend über folgende als Norm geltende Verhältnisse.

1. Die Gesamtzahl der Leukocyten ist in der Inkubationszeit bedeutend erhöht. Vier Fälle von RENAUD belegen das aufs deutlichste. Dabei handelt es sich um mäßige, mitunter aber auch um starke neutrophile Leukocytosen, die schon zehn Tage vor dem Ausbruch des Exanthems nachgewiesen werden können. RENAUD gelang in solchen Fällen die Frühdiagnose.

Gegen Ende der Inkubationszeit und ganz besonders mit dem Auftreten des Enanthems nimmt die Zahl der Leukocyten gradatim ab, und erreicht dann ihr Minimum, und gewöhnlich besteht eine deutliche Leukopenie am ersten und besonders am zweiten Tag des Exanthems. Von diesem Zeitpunkt an erhebt sich die Kurve in reinen Fällen zu normalen oder nur mäßig erhöhten Werten für das Ende der fieberhaften Zeit und für die Rekonvaleszenz.

In vereinzelten Fällen, offenbar in der kleinern Zahl und vielleicht mehr bei älteren Kindern, ist schon das Enanthemstadium von Leukopenie begleitet (POPOFF, eig. B.).

Einen besonderen Wert hat eine erhebliche Leukocytose in der Zeit nach den ersten Exanthemtagen, indem dadurch eine Komplikation zum deutlichen Ausdruck kommt. Insbesondere Masernpneumonie, stärkere Bronchitis, Pericarditis usw. bringen einen unerwarteten Anstieg der Kurve zustande. RENAUD belegt aber auch mit einer großen Zahl genau studierter Fälle jene uns bereits von anderen Leiden her wohlbekannte Erfahrung, daß trotz Komplikation, z. B. trotz klinisch deutlicher Pneumonie die Leukocytose fehlen, oder nach anfänglichem Vorhandensein zurücktreten kann. Diese Fälle erwiesen sich als prognostisch sehr ungünstig. Sie endigten letal bei Versagen der Knochenmarksreaktion.

In den einzelnen Arten der Leukocyten vollziehen sich im Verlauf der Masern auch große Verschiebungen in den Mengenverhältnissen.

Die neutrophilen Polymorphkernigen sind zu Beginn der Inkubation sehr stark vermehrt; aber mit dem Enanthem vollzieht sich eine progressive Abnahme, und zur Zeit des Exanthems kommt es zu starker absoluter Verminderung, die sich in den späteren Stadien verliert. Komplikationen erzeugen natürlich neutrophile Leukocytosen.

Eosinophile sind zu Beginn der Inkubation vermehrt (Renaud). Zur Zeit des Enanthems sind sie spärlich oder fehlen ganz (eig. B.), in den beiden ersten Tagen des Exanthemstadiums werden Eos. gewöhnlich völlig vermißt, oder sind nur höchst vereinzelt. In den letzten Fiebertagen findet man einige acidophile Zellen, und allmählich, bei nicht komplizierten Fällen, steigt die Vermehrung an, und führt zu der typischen postinfektiösen Eosinophile.

Die Lymphocyten nehmen mit dem Enanthem stark ab, sind nicht zahlreich zur Zeit des Exanthems und steigen dann rasch an. Große mononucleäre Zellen sind (eig. B.) relativ recht zahlreich zur Zeit des Enanthems und Exanthems, und können hohe Prozentsätze (10 und mehr) erreichen. Eine auffallende Vermehrung dieser Zellen bei Masern geben auch Pée, Klein und Türk an.

Myelocyten stellen keine Seltenheit dar. Einige Prozente findet man öfters. Renaud berichtet sogar von 6, 7, 11, 14% bei normalen Masern. Derartige Zahlen können indessen nur bei kindlichem Organismus erwartet werden.

Literatur über Blutbefunde bei Morbilli.

Cabot, Lehrbuch. -- Caccia, Ref. Jahrb. f. Kinderh. Bd. 52. S. 891. — Cazal, ibid. Bd. 52. S. 890. — Decastello u. Hofbauer, Zeitschr. f. kl. M. 1900. Bd. 34. — Engel, Kongr. f. inn. M. 1897. S. 404. — Erben, Zeitschr. f. Heilk. 1904. Bd. 25. — Felsenthal, Arch. f. Kinderh. 1893. Bd. 15. — Flesch u. Schlossberger, Jahrb. f. Kinderh. 1905. Bd. 62. — Hayem, Du sang. 1889. — Head, Arch. of. Pediatrics. 1902. — Klein, Volkmanns Sammlg. klin. Vorträge. 1893. — Loos, Jahrb. f. Kinderh. Bd. 39. — Manicatide u. Galasescu, Rum. Ref. Münch. m. W. 1903. S. 917. — Pée, I.-D. Berlin 1890. — G. Pick, Prag. m. W. 1890. Nr. 24. — Plantenga, Arch. de méd. des enfants. Bd. 6. 1903. — Popoff, Russ. Ref. Fol. haem. 1906. S. 99. — Reckzeh, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 45. — Renaud, I.-D. Lausanne 1900. — Rieder, Leukocytose. Leipzig 1892. — Rille, Arch. f. Dermat. u. Syph. 1892. — Sobotka, Zeitschr. f. Heilk. Bd. 14. 1893. — Stoos, Korr.-Bl. f. Schweizer Ärzte. 1903. S. 329. — Türk, Blut bei akut. Infekt.-Kr. Wien 1898. — Zappert, Zeitschr. f. kl. M. 1893. Bd. 23.

Rubeolae.

In drei eigenen Beobachtungen fand ich normale oder ganz leicht verminderte Leukocytenzahl während des Exanthems. Im Unterschied zu Masern entsprechen die Eos. normalen Werten.

Flesch und Schlossberger konstatierten in drei Fällen Leukocytenwerte zwischen 8500 und 10 000. Tschistowitch und Schestakow (Ref. Jahrb. f. Kinderh. 1904. Bd. 60) untersuchten vier Fälle einer Epidemie, und beobachteten entweder normale Leukocytenwerte oder geringe Leukocytose und keine Verminderung der Eosinophilen. Hildebrandt und Thomas (Zeitschr. f. kl. M. Bd. 59. S. 444) erhielten in 13 Fällen niedrige Gesamtzahlen, und geben das Vorkommen von Plasmazellen an. Cabot fand einmal 8000 und ein andermal 6000 Leukocyten.

Erysipelas.

Das Erysipel verläuft mit neutrophiler Leukocytose, deren Grad der Schwere des Falles gewöhnlich direkt proportional geht. Oft verrät ein Absturz der weißen Blutkörperchen die baldige Entfieberung oder ein Wiederanstieg das drohende Rezidiv. Ganz milde Affektionen lassen Leukocytose vermissen. Eosinophile Zellen fehlen oder sind vereinzelt im Höhestadium der Krankheit und tauchen erst bei der Genesung wieder auf; ebenso sind die Lymphocyten stark vermindert bis zu einem allmählichen Hinaufschnellen zur Zeit der Entfieberung.

Literatur: Chantemesse et Rey, Presse méd. 1899. Nr. 52. — Reich, Beiträge zur klin. Chirurgie 1904. Bd. 41. — Bézançon et Labbé, Halla, Hayem, Klein, Limbeck, Pée, Reinert, Rieder, Türk, Zappert, Cabot, Schindler auf Seite 434.

Varicellen.

Genauere umfangreichere Studien fehlen. Nobécourt et Merklen (Journal de phys. et path. gén. 1901. S. 428) berichten, daß bald leichte Leukocytosen, bald Verminderungen der weißen Blutzellen beobachtet werden, unter Verminderung der Eosinophilen. In einem Drittel der Fälle geben sie Myelocyten an, einmal sogar 12½%. Flesch und Schlossberger vermißten dagegen diese Knochenmarkselemente. Erben (Zeitschr. f. Heilk. 1904. Bd. 25) konstatierte am Tage der Eruption normale Leukocytenzahl, normale Eos. und Vorherrschen der mononucleären Zellen gegenüber den N. Arneth (Münch. m. W. 1904. Nr. 25) traf niedrige Gesamtzahl (6000 und 5900), mit der Heilung 8—11 000.

Variola.

Die Leukocytenschwankungen bei Variola sind sehr eigenartige und können in zweifelhaften Fällen zur Differentialdiagnose herangezogen wer-

den. Immerhin sind auch hier weitere Untersuchungen zur Klärung mancher Fragen noch sehr notwendig.

Brouardel hatte bereits auf das Vorkommen von Leukocytose aufmerksam gemacht, und das Maximum derselben auf den sechsten Tag angegeben.

Verstraeten konstatierte bei elf Erkrankungen Zunahme der weißen Blutkörperchen. R. Pick (42 Fälle) hielt die Leukocytose nicht für eine direkte Folge der Variola, sondern nur als den Ausdruck von sekundären pyogenen Infektionen, weil er in schweren tödlichen Erkrankungen eine Vermehrung der weißen Blutkörperchen vermißt hatte.

Diese Ansicht ist irrig und die Begründung unrichtig. Die Leukocytose gehört zum Wesen der reinen Pockenerkrankung; aber, geradeso wie bei Pneumonie, es kann die Reaktion des Knochenmarkes in schweren Fällen versagen. Das Phänomen der Leukocytose ist eben nicht so einfach chemotaktischer Art, sondern komplizierter biologischer Natur.

Besonders sorgfältige und ausgedehnte Untersuchungen liegen außer von R. Pick auch von Courmont und Montagard und von E. Weil vor. Darnach verläuft die Pockenerkrankung immer (die oben besprochene agonale Insuffizienz abgerechnet) mit Leukocytose, und kann dieselbe schon zur Zeit des prodromalen Exanthems oder selbst noch früher bestehen. Im vesiculären Stadium ist die Zunahme der weißen Blutkörperchen regelmäßig und im pustulösen Stadium stark. Die Leukocytose bewegt sich meist zwischen 10 und 20 0000; doch begegnet man auch Werten von 30, 40 und mehr Tausenden. Nach Magrath, Brinkerhoff und Bancroft zeigen letale Fälle in Frühstadien hohe Leukocytenzahl, dann aber rasche Abnahme bis zum Tod.

Von ganz besonderer Bedeutung ist außerdem die Zusammensetzung der Leukocyten, und als charakteristische Erscheinung ist die große Zahl von großen mononucleären Leukocyten Ehrlichs zu erwähnen. Während nämlich Lymphocyten nur spärlich vorkommen, ist diese Zellart außerordentlich vermehrt, und besonders auch in ganz gewaltig großen Exemplaren vorhanden, wie ich aus eigener Beobachtung bestätigen kann.

Diese eigenartige Mononucleose soll nach Ansicht von Courmont und Montagard, E. Weil, Magrath, Brinkerhoff und Bancroft in allen Stadien der Pocken vorhanden sein und ca. 40—55% ausmachen.

Diagnostisch wichtig ist die große Zahl dieser Zellen in der Inkubation und beim prodromalen Exanthem, selbst dann, wenn eine stärkere Leukocytose fehlt.

Besonders bedeutsam erscheint auch die relativ hohe Zahl von prachtvollen Myelocyten, eosinophilen wie neutrophilen, deren Werte 2—16%, im Mittel 3—5—7% betragen, besonders im Beginn des pustulösen Stadiums.

In eigener Beobachtung waren ebenfalls mehrere Prozente von Myelocyten anwesend. Normoblasten sind keine Seltenheit und bei längerem Suchen fast stets vorhanden.

Eosinophile Zellen fehlen in der Regel nicht, ein Verhalten, das bei der Schwere der Affektion wirklich auffallend ist.

Türksche Reizungsformen und Plasmazellen kommen öfters vor.

Lymphocyten selbst machen nur wenige Prozente aus.

Neutrophile Polymorphkernige sind nach den Prozentwerten beträchtlich, zumeist unter 50, reduziert; absolut dagegen besteht in der Regel doch Vermehrung.

Komplikationen erzeugen in der Regel eine starke Zunahme der Neutrophilen; besonders zeigt sich dies bei Eiterungen, oft auch bei hämorrhagischen Formen; doch kann gerade in diesen letzteren Zuständen als den schwersten die Insuffizienz des Knochenmarkes durch fehlende Leukocytose hervortreten.

Nach den französischen Autoren „bleibt das Blut trotz der Komplikationen variolaartig", es tritt nur eine neutrophile Leukocytose dazu. In der Tat ist die absolute Zahl der Mononucleären immer noch sehr groß, und die Eigenart der Zellen bleibt bestehen.

Bei Kindern freilich ist eine hohe Zahl von großen Mononucleären an sich schon häufig; es wäre dann die Kombination mit zahlreichen Myelocyten und Normoblasten diagnostisch erst entscheidend.

Variolois als prinzipiell identische Affektion verhält sich auch identisch. Ich gebe als Beispiel zwei Fälle von Courmont und Montagard.

1. 25jähriger Mann. Vesiculäre Variolois seit 48 Stunden. Lymphocyten 7%, gr. Mono. 31% + besonders große Exemplare 11%, neutroph. + eos. Myelocyten 16 + 1%, N. 31%, E. 3%.

2. 31jähriger Mann. Maculöse Variolois, 2. Tag. Lymphocyten 1%! Mono. 27 + 11%, Myelocyten 5½ + ½%, N. 52%, Eos. 3%.

Daß hier ganz ungewöhnliche Blutbilder vorliegen, brauche ich wohl nicht näher zu betonen.

Courmont berichtet, daß er alle zweifelhaften Fälle ohne jede Ausnahme nach dem Blutbild richtig diagnostiziert habe, auch in den Frühstadien, und daß er nicht in einer einzigen Beobachtung von Pocken den charakteristischen Blutbefund vermißt habe.

Literatur über Blut bei Pocken.

Brouardel, Gaz. méd. de Paris. 1874. Nr. 11; Soc. méd. des hôp. 1879. — Courmont et Montagard, Journ. de Phys. et de Path. génér. 1900. 2 Arbeiten. — Golgi, Civista clinica di Bologna. 1873. S. 238. — Halla, Zeitschr. f. Heilk. 1883. S. 198. — Head, Arch. of Pediatrics. 1902. — Margrath, Brinkerhoff and Bancroft, Journal of medic. Research. 1904. — Manicatide et Galesescu, Rum. Rel.

Münch. m. W. 1903. S. 917. — Pée, I.-D. Berlin 1890. — R. Pick, Arch. f. Derm. u. Syph. 1898. — Verstraeten, Bull. de l'acad. royale de Belgique. 1875. — E. Weil, I.-D. Paris 1901.

Influenza.

Die meisten Autoren, wie Chantemesse, Friedreich, Kollmann, Maillart, Laveran, Popoff, Stiénon fanden bei Influenza Leukocytose, dagegen Rieder und Cabot häufiger keine oder nur unbedeutende Vermehrung. Grawitz gibt sogar geringe Leukocytenzahlen an, so daß er wegen der Verwechslung mit Typhusleukopenie seine Bedenken äußert. Auch 10 von 69 Fällen Cabots zeigen Zahlen unter 5000.

Genauere Befunde über die einzelnen Zellarten liegen bisher nicht vor.

Literatur über Blut bei Influenza.

Cabot, Lehrbuch. — Chantemesse, Bull. méd. 1898. S. 85. — Friedrich, Arb. kais. Gesundheitsamt. 1890. — Gerber, Wien. m. W. 1900. Nr. 25. — Grawitz, Med. Klinik. 1905. Nr. 21. — Head, Pediatrics. 1902. — Kollmann, Berl. kl. W. 1890. — Laveran, Bull. méd. 1898. S. 85. — Maillart, I.-D. Genf 1891. — Rieder, Münch. m. W. 1892. Nr. 19. — Popoff, Ref. Fol. haem. 1906. S. 99. — Stienon, Ann. soc. des sciences méd. Bruxelles 1896.

Parotitis epidemica.

Türk fand in einem Fall Leukocytose bis 16 000 mit 81½% Neutrophilen. Cabot und Arneth vermißten eine Vermehrung der weißen Blutzellen; dagegen berichtet Curschmann (Ref. Fol. haem. 1906. S. 99) über eine Leukocytose von 50 000 mit ca. 50% großen Lymphocyten (nicht eher Monon.?), so daß fast der Eindruck einer akuten großzelligen Lymphämie erweckt wurde. Sacquépée (Arch. de méd. exp. 1902) konstatierte mäßige Leukocytose mit Vorherrschen der Lymphocyten und Mononucleären. Bei Orchitis dagegen erscheint neutrophile Leukocytose. Krestnikow (I.-D. Petersburg 1902) berichtet über gleiche Erfahrungen wie Sacquépée.

Tetanus.

Cabot konstatierte 12 000 L. und Anwesenheit von Eosinophilen.

Loeper vermißte in drei Fällen am dritten Tage einen Anstieg der weißen Blutkörperchen.

Schwarz (Wien. m. W. 1894. Nr. 49) sah leichte Leukocytose.

In einer eigenen Beobachtung bestand mäßige neutrophile Leukocytose.

Lyssa.

Courmont et Lésieur (Jour. de phys. et path. gén. 1901) berichten über neutrophile Leukocytose.

Anthrax.

Chauffard et Boidin (Soc. méd. des hôp. 1903. 23. 7.) beobachten den Anstieg der Leukocyten vom vierten Tag mit 10 0000 auf 50 000 am sechsten Tag. Die Vermehrung betraf die Neutrophilen. Eos. fehlten nach dem vierten Tage. Reich (Beitr. z. kl. Chir. 1904. Bd. 41) konstatierte bei 40° Fieber 14 300 Leukocyten.

Actionomycosis.

Sofern Eiterungen vorliegen, kann man hohe neutrophile Leukocytosen treffen, so in eigener Beobachtung 22 0000, Ewing 21 500, Cabot 28 000 bis 31 000. Mit Entleerung der Abscesse sinken diese Zahlen und werden sogar subnormale Werte gefunden.

Cholera.

Infolge außerordentlicher Verarmung des Blutes an Wasser sollte man hier eine Eindickung des Blutes erwarten; allein nach den Untersuchungen von C. Schmidt (Charakteristik der epid. Cholera usw. Leipzig und Mitau 1850) war das nur ausnahmsweise in stärkerem Grade der Fall. Auch Biernacki nimmt mehr Wasserverluste der Gewebe als des Blutes an. In bezug auf diese Fragen der Bluteindickung verweise ich auf eine eben erschienene Arbeit von Plehn (Deutsch. Arch. f. kl. M. 1907. Bd. 91), der eine große Unabhängigkeit des Blutes gegenüber Wasserverlusten des Organismus verteidigt.

Virchow, Biernacki (Deutsch. m. W. 1895. S. 795); Rogers (Lancet 1902. S. 659) konstatierten alle Leukocytosen, die oft sehr bedeutend ausgefallen sind und 40—60 000 erreicht haben.

Maltafieber.

Für diese Krankheit wird von Bruce (zit. b. Cabot) normale Leukocytenzahl verzeichnet. Schottmüller (Münch. m. W. 1905. S. 1748) und Rogers (Brit. m. J. 1905. I. 4.) verzeichnen Leukopenie.

Febris recurrens.

Die bisherigen Untersuchungen verzeichnen erhebliche neutrophile Leukocytosen. (Laptschinsky, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1875. Heidenreich, Berlin 1877. Böckmann, Deutsch. Arch. f. kl. Med. Bd. 29. Savotchenko et Melkich, Ann. Instit. Pasteur 1901.)

Polyarthritis acuta.

Besonders sorgfältige Untersuchungen liegen von Cabot und Türk vor. Darnach findet sich in unkomplizierten Fällen, so lange Fieber und Exsudation anhalten, gewöhnlich geringgradige Leukocytose, selten 15 000 übersteigend. Erst ganz schwere Infektion, dann Pleuritis, Pericarditis, Pneumonie sind imstande, wesentlich höhere Werte zu erzeugen. Mit Abfall des Fiebers und der Schwellung geht die Leukocytose zurück und zeigt sich auch bei neuen Gelenkschmerzen und kleinen Rezidiven nicht mehr.

Die Vermehrung betrifft die Neutrophilen; mitunter auch die großen Mononucleären. Die Lymphocyten sind wie die Eosinophilen auf der Höhe des Prozesses vermindert, beide zeigen aber die bekannte postinfektiöse Vermehrung. Gewöhnlich entdeckt man einige Eos. trotz Fieber und Exsudation. Blutplättchen und Fibrin sind regelmäßig stark vermehrt, und erweist sich diese Zunahme als eine langdauernde. Auffällig ist die nicht unwesentliche Abnahme des Hämoglobins und der roten Blutkörperchen, die als postrheumatische Anämie zurückbleibt.

Diesen Befunden fügen sich die Betrachtungen von Hayem, Halla, Limbeck, Reinert, Rieder, Sadler, Zappert[1], Stienon (Ann. Soc. des sc. méd. Bruxelles 1896), Achard et Loeper (Soc. biol. 1. 12. 1900) zwanglos an.

Es gibt Polyarthritiden, bei denen mehrere Tage lang hohe Fieber und mäßige Milzschwellung vorhanden sind, in denen das Wesen der Affektion erst später durch Befallensein der Gelenke sich verrät. In einem derartigen Falle kommt Typhus sehr ernstlich in Differentialdiagnose. So sah ich am sechsten Tage eines hohen Fiebers bei im übrigen negativen Untersuchungsbefund 12 000 Leukocyten, darunter 85% Neutrophile; dabei reichlich Fibrin. Ich schloß daraufhin die gestellte Diagnose Typhus aus, und wenige Tage später zeigte sich typische Polyarthritis, die rasch unter Aspirin geheilt ist.

Chronischer Gelenkrheumatismus zeigt keine Leukocytose.

---

[1] Verweise auf die erwähnten Autoren. Siehe Literatur S. 436 u. 437.

Sepsis.

In der großen Mehrzahl septischer Affektionen besteht Leukocytose zumeist beträchtlichen, mitunter sehr hohen Grades. Dabei handelt es sich um starkes Dominieren der Neutrophilen bei bedeutender Verminderung der Lymphocyten und besonders der Eosinophilen, die oft völlig fehlen oder nur höchst vereinzelt getroffen werden. Einige Myelocyten und hie und da Normoblasten vervollkommnen das morphologische Bild, dem nur noch zuzufügen wäre, daß die Blutplättchen und das Fibrin oft vermehrt sind.

Gegenüber diesem häufigsten Befund, der auch den malignen Endocarditiden eigen ist, verzeichnen einzelne Autoren auch das Vorkommen von Leukopenie; so Cabot bei letaler Affektion, Krebs, Limbeck. Limbeck verwertete puerperale Formen von Sepsis ohne Exsudation für seine Theorie, daß Leukocytose von der Exsudatbildung abhängig sei; indessen ist diese Ansicht widerlegt und gerade manche puerperale Formen der Sepsis weisen hochgradigste Leukocytose auf (Rieder 37 000, Cabot 77 500!).

Wie erklären sich nun die tatsächlich und auch von mir beobachteten Erkrankungen von schwerer Sepsis mit verminderter Leukocytenzahl?

In erster Linie sind dies gewiß so schwere Infektionen, daß eine Reaktion des Knochenmarkes ausbleibt, wahrscheinlich allerdings erst dann, wenn anfänglich doch eine starke Leukocytose vorausgegangen ist. In der Tat kenne ich keinen Fall von Sepsis, der trotz Leukopenie noch geheilt wäre.

Andererseits ist daran zu denken, daß Sepsis keine ätiologische Einheit darstellt, und daher sehr gut auch Bakterien vorliegen könnten, deren Toxine ähnlich wie beim Typhus abdominalis von vornherein eine Funktionshemmung der leukocytenbildenden Organe herbeiführen. Weitere Untersuchungen werden wohl darüber entscheiden, ob auch diese Möglichkeit vorliegt.

Differentialdiagnostisch bieten gerade diese Fälle von Sepsis mit Leukocytenverminderung ohne Heranziehung von Blutkulturen große Schwierigkeiten; insbesondere müßte nach dem morphologischen Blutbild stets Typhus ernstlich in Betracht kommen. Bei weiterer klinischer Beobachtung ergeben sich wohl fast immer wesentliche Unterschiede, vor allem im Auftreten von Schüttelfrösten, Schweißen und starken Temperaturschwankungen. Türk hofft, es möge das Vorkommen von Normoblasten für Sepsis und gegen Typhus entscheiden. Für manche Beobachtungen mag das angehen; für andere, so auch eigene, aber gelang die Trennung darnach nicht. So wertvoll auch manche morphologischen Blutbefunde sind, so kann man doch von dieser Untersuchung so wenig als von jeder anderen alles verlangen, und muß in jeder nicht genügend klaren Beobachtung das gesamte diagnostische Rüstzeug verwendet werden. Auch dann gelingt die Diagnose immer erst nach längerer Beobachtung.

Die roten Blutkörperchen erfahren im Laufe der schweren Sepsisfälle sehr starke Verminderungen, und noch tiefer sinken die Hämoglobinwerte. Auch hämolytische Vorgänge sind beobachtet. So konstatierte GRAWITZ bei einem septischen Abortus Hämoglobinurie und nur 300 000 R. infolge einer ganz akuten Erkrankung.

Bei stärkerer Anämie wird man nicht überrascht sein, Poikilocytose, Polychromasie, basophile Granulation und kernhaltige Erythrocyten anzutreffen.

GRAWITZ und ROSCHER weisen nachdrücklich darauf hin, daß bei septischen Erkrankungen ganz besonders der Eiweißgehalt des Blutes, und daher die Werte für Trockensubstanz vermindert sind. Wenn dieser Wert für das Blut auf 15% und tiefer gesunken war, so ist in der späteren Zeit stets der Tod eingetreten.

Literatur der Blutbefunde bei Sepsis.

CABOT, Lehrbuch. — CANON, Deutsch. m. W. 1892. Nr. 10. — GRAWITZ, Lehrbuch. — HALLA, Zeitschr. f. Heilk. Bd. 15. 1883. — KAUTHAK, Brit. m. J. 1892. — KLEIN, Centralbl. f. inn. M. 1899. S. 97. — KREBS, I.-D. Berlin 1893. — KÜHNAU, Zeitschr. f. kl. M. 1895. Bd. 28. — LENHARTZ, Nothn. Samml. Bd. III. 1903. — LIMBECK, Lehrbuch. — RIEDER, Leukocytose. 1892. — ROSCHER, I.-D. Berlin 1894. — SADLER, Fortschr. d. Med. 1892. — STRAUSS u. ROHNSTEIN, Blutzusammensetzg. usw. 1901. — TÜRK, Blut b. Infektionskr. Wien 1898. — ZAPPERT, Zeitschr. f. kl. M. 1893. Bd. 23.

EITERUNGEN.

Es war von vornherein zu erwarten, daß bei Eiterungen hohe Zahlen von Leukocyten vorhanden sein werden; denn die in den Abscessen vorhandenen Neutrophilen entstammen dem Knochenmark, und müssen auf ihrem Wege zu dem Entzündungsherd die Blutbahn passieren. In diesem Sinne wurde denn auch schon Ende der 90er Jahre eine starke Leukocytose bei Perityphlitis auf der SAHLIschen Klinik für die Schwere und das Fortschreiten des Prozesses prognostisch verwertet. Zweifelhaft erschien lediglich zunächst, ob es gelingen werde, stark entzündliche und direkt eitrige Prozesse voneinander zu trennen; denn wie z. B. die Scharlachkurve lehrt, können sehr hohe entzündliche Leukocytosen vorkommen ohne Eiterbildung. Im Jahre 1901 suchte dann CURSCHMANN an einer großen Zahl von Perityphlitiden zu zeigen, daß die Diagnose Eiterung gestellt werden könne, sofern die Leukocytenwerte 25 000 überschreiten.

Seine damaligen Erfahrungen erlaubten, drei Verlaufstypen perityphlitischer Infektionen aufzustellen.

1. Leichte Fälle: Anstieg der Leukocyten fehlt oder ist geringfügig, initial und bald vorübergehend.

2. Nicht eitrige Formen zeigen nur im Anfang höhere Leukocytose, nicht über 20—22 000. Diese Zahl ist vorübergehend.

3. Bestehen von Anfang an oder später dauernd hohe Werte, so ist Eiterung sicher und Operation indiziert. Schon ein einzelner Wert von 25 000 und höher ist dringend der Eiterung verdächtig. Kommt er im späteren Verlauf vor, so ist Absceß so gut wie sicher.

Auf das genauere Verhalten der einzelnen Leukocytenarten ist CURSCHMANN nicht eingetreten; er macht lediglich die indessen irrige Angabe, es nehmen alle Zellen in ungefähr gleicher Weise an der Vermehrung teil.

Diese Publikation hat sehr rasch eine große Anzahl von Nachprüfungen gerufen, wobei die Bestätigungen zahlreich waren, gewisse Ausnahmen aber nicht unterdrückt werden durften. Diese letzteren, in denen trotz fehlender Leukocytose ausgedehnte Eiterung vorlag und zum Tode führte, schienen die diagnostische Bedeutung der Leukocytenuntersuchung sehr stark herabzusetzen.

Trotzdem liegt in den Leukocytenuntersuchungen bei Perityphlitis und anderen entzündlich-eitrigen Prozessen ein geradezu hervorragendes diagnostisches Hilfsmittel, und namentlich SONNENBURG und dessen Schüler treten immer und immer wieder an Hand eines enormen Materiales (über 1000 Fälle) für den außerordentlich hohen Wert der morphologischen Blutuntersuchung ein.

Unrichtig, und den Wert der Prüfung beeinträchtigend, war zuerst die Fragestellung bei diesen Problemen.

1. Einmal können sehr schwere Entzündungen ohne jede nennenswerte Eiterbildung zu hoher Leukocytose führen. Für das therapeutische Handeln bliebe sich dies zwar gleich; denn ohne operativen Eingriff darf man in derartigen Fällen nicht auf einen glücklichen Ausgang hoffen. Mithin ist die hohe Leukocytose viel mehr ein Zeichen für schwere Affektion als direkt ein Beweis für Eiterung, obwohl in der großen Mehrzahl der nicht ganz akuten Fälle bei hoher Leukocytenzahl Absceßbildung vorliegt.

2. Sodann war irrig die zu einseitig chemotaktische Auffassung der Leukocytose, wonach aus der Stärke der Reaktion direkt auf den Grad der auslösenden Entzündung oder Eiterung geschlossen wurde. Die Ausnahmen von der Regel, äußerst maligner Verlauf, mit oder ohne Eiterung, aber ohne wesentliche Leukocytose, konnten nach dem Gesichtspunkt der Chemotaxis nicht erklärt werden, und mußten daher notwendig das Vertrauen zu der Untersuchung aufs höchste erschüttern.

Diese Beobachtungen fanden aber sofort eine ungezwungene Deutung bei denjenigen Autoren, insbesondere SONNENBURG, die das Phänomen

der Leukocytose als biologisches und nicht rein chemotaktisches auffaßten. Ich habe immer und immer wieder vorgeführt, daß Leukocytenvermehrung eine Reaktionserscheinung des Knochenmarkes ist, auf die man nur bei voller Suffizienz der Zellbildung in diesem Organe rechnen darf, und daß eine äußerst schwere Infektion sehr rasch zu völliger Insuffizienz führt, so daß also das Ausbleiben der Reaktion ein äußerst ungünstiges Zeichen darstellt. Eine niedrige oder bald fehlende Leukocytose beruht daher entweder auf geringer Infektion oder auf schwerster Intoxikation (bei Insuffizienz), und die starken Leukocytosen sind zwar stets der Ausdruck der schweren Formen der Erkrankung, aber auch einer guten Reaktionsfähigkeit des Markes. Man muß daher folgende Typen aufstellen:

1. Leichte Infektion: Vorübergehende bis ca. 18—20 000 gehende Leukocytose, die rasch abfällt, bei offenkundiger Besserung aller Symptome.

2. Mittelschwere Infektion: Anfänglich starke Leukocytose über 20 000, später steigende oder doch nicht abnehmende Zahl der weißen Blutzellen. Die Reaktion des Knochenmarkes ist eine gute, die Infektion aber doch so schwer, daß bedeutende Gefahr droht. Hier ist in der großen Mehrzahl der Fälle Eiterung vorhanden.

3. Sehr schwere Infektion: Anfänglich, für wenige Stunden, sehr starke Leukocytose, rasch aber, wegen schwerer Insuffizienz des Markes, Abfall auf ungefähr normale Werte. Das Leben ist sehr in Gefahr, eine Eiterung absolut nicht ausgeschlossen.

Man sieht, es ist an Stelle einer einzigen Untersuchung die fortlaufende Kontrolle und die Kurvendarstellung getreten.

Damit könnten aber leicht neue Schwierigkeiten sich einstellen; denn gar oft wird man auf längere Beobachtung in vorgeschrittenen Fällen sich nicht einlassen wollen, und dringend den sofortigen Entscheid verlangen.

Dieser sofortige Entscheid kann in der großen Mehrzahl der Fälle getroffen werden in Berücksichtigung des gesamten klinischen Bildes. Es ist die Trennung der ganz schweren und der leichten Fälle aus dem Verhalten von Puls, Temperatur, Schmerzempfindung usw. unschwer durchzuführen, und ich glaube nicht, daß jemals bisher ein prognostisch sehr schwerer Fall mit fehlender Leukocytose klinisch als leicht imponiert hat.

Umgekehrt dürfte eventuell bei klinisch günstigem Bilde eine zweite Leukocytenuntersuchung schon noch abgewartet werden, die dann über Steigen oder Fallen der Zahl orientiert. Sonnenburg nimmt diese weitere Prüfung noch am gleichen Tage vor.

Unzweifelhaft ist auch die genauere Analyse des morphologischen Blutbildes imstande, sehr wertvolle Aufschlüsse zu erteilen. In den schweren Fällen vermisse ich eosinophile Zellen gänzlich; die Lymphocytenwerte sind sehr tief; fast alle Zellen sind Neutrophile. Dagegen verrät

sich der günstige Verlauf bald durch Auftreten und progressive Vermehrung der Eosinophilen und Zunahme der Lymphocyten.

In vielen Beobachtungen erweist sich die fortlaufende Leukocytenkontrolle als sehr wichtig und der Puls- und Temperaturkurve überlegen als das feinere Reagens. Bei andauernd hoher Leukocytose trifft man auch dann Eiterung, wenn weder Fieber noch Pulserhöhung bestehen. Eiterretention zeigt sich bei den operierten Fällen zuerst in der Leukocytenkurve an.

Sonnenburg hält die fehlende Leukocytose bei generalisierter Peritonitis für eine Kontraindikation zur Operation. Alle Patienten erlagen dem Eingriff. Dagegen erholten sich aus diesem Stadium der Knochenmarksinsuffizienz ohne Operation doch noch einzelne, und die Eröffnung von Spätabscessen führte jetzt zur Heilung.

Aus den Studien von Sonnenburg und dessen Schülern, besonders Federmann und Kothe, sind jetzt folgende Leitsätze hervorgegangen:

1. Leichte Fälle weisen nur 1—2 Tage Leukocytose auf, die rasch unter Besserung aller Symptome abklingt. Zumeist ist die Vermehrung eine ganz geringe bis 12—15 000; seltener über 20- und 30 000.

2. Schwere Fälle. Die initiale Leukocytose bleibt hoch oder steigt immer mehr an, 20—30 000 und mehr. Eiterung nahezu immer vorhanden.

3. Sehr schwere Fälle nach dem klinischen Bild. Anfänglich besteht hochgradige Leukocytose; diese ist aber wegen toxischer Lähmung der Knochenmarksfunktion bald erschöpft; die Werte werden ungefähr normal oder gar subnormal.

Die sinkende Zahl der weißen Blutkörperchen ist hier bei schwerem klinischen Bild, namentlich bei steigenden Pulszahlen prognostisch sehr schlecht, sowohl bei hoher Temperatur, als ganz besonders bei niedriger.

4. Ist es zu allgemeiner Peritonitis gekommen, so gaben die Fälle mit hoher Leukocytose eine gute, diejenigen mit niedriger Leukocytenzahl eine schlechte Prognose. Absolut infaust sind die Erkrankungen mit Leukopenie (Sepsis!).

5. Bei abgekapselten Eiterungen fällt allmählich der Leukocytenwert bis zur Norm oder noch tiefer ab.

6. Neu auftretende Herde und Eiterungen verraten sich am besten durch Wiederanstieg der Leukocyten und können vielfach auf diesem Wege entdeckt werden, wenn Puls und Temperatur keine Änderungen aufweisen.

Viele Einzelheiten müssen in den Originalien nachgelesen werden.

Literatur über Blutbefunde bei Perityphlitis.

Bäumler, Deutsch. Arch. f. kl. M. 1902. Bd. 73. — Berndt, Münch. m. W. 1904. S. 2217. — Blassberg, Wien. kl. W. 1902. — Cabot, Lehrbuch. — Cazin, 15 Congrès français de chir. 1902. Oct. — Coste, Münch. m. W. 1902. S. 2038. —

Curschmann, Münch. m. W. 1901. Nr. 48/49. — Da Costa, Americ. J. 1901. Nov. — David, I.-D. Paris 1903. — Eschbaum, I.-D. Bonn 1902. — Federmann, Mitteil. Grenzgebiete. Bd. 12, 1903; Bd. 13, 1904; Münch. m. W. 1904. S. 2221; Archiv f. kl. Chir. 1905. Bd. 75. — Franke, Rf. Münch. m. W. 1903. S. 348. — Gerngross, Münch. m. W. 1903. S. 1586. — Goetjes, I.-D. Tübingen 1904; Münch. m. W. 1903. S. 723. — Hayem et Parmentier, Soc. méd. des hôp. 1899. 8. 12. — Joy et Wright, Med. News . 1902. S. 628. — Julliard, Revue de chir. 1904. T. 29. — Kothe, Deutsch. Zeitschr. f. Chir. 1907. Bd. 88. — Kühn, Münch. m. W. 1902. S. 2033. — Küttner, Arch. f. kl. Chir. Bd. 73; Beibl. z. Centralbl. f. Chir. 1902. Nr. 26; Verhandlgn. d. Ges. f. Chir. 1902. 31. Kongr. — Loeper, Soc. anat. 1901. 24. V. — Longridge, Lancet 1903. S. 2410. — E. Müller, Hospitalstidende, Rf. Münch. m. W. 1903. S. 1310. — Nilson, Hygiea, Ref. Münch. m. W. 1903. S. 1309. — Perutz, Münch. m. W. 1903. Nr. 2. — Rehn, Naturf.-Vers. Kassel 1903; Münch. m. W. 1903. S. 2177. — Reich, Beitr. z. kl. Chir. 1904. Bd. 41 u. 42. — Rohde, Rf. Münch. m. W. 1903. S. 1987. — Sauerbruch, Korr.-Bl. ärztl. V. Thüringen 1902. 31. Bd. — Schnitzler, Wien. kl. Rundschau. 1902. Nr. 10; Centralbl. f. Chir. 1902. — Silhol, I.-D. Paris 1903. — Sonnenburg, I. intern. Chir.-Kongr. Brüssel 1905. 32. Kongr. f. Chir. 1903; Deutsch. m. W. 1906. S. 1604. 1907. Nr. 14; Arch. f. kl. Chir. 1906. Bd. 81. — Spieler, Wien. kl. Rundschau. 1904. S. 1. — Sprengel, Münch. m. W. 1904. S. 1637. — Stadler, Mitteil. Grenzgebiete. 1903. Bd. 11. — Türkel, Centralbl. Grenzgeb. 1900. Bd. 7. — Tuffier, 17. Congr. Assoc. fr. de chir. 1904. Paris. — Wassermann, Münch. m. W. 1902. S. 694 u. Arch. f. kl. Chir. 1903. Bd. 69.

Gynäkologische Affektionen mit Eiterungen.

Die im vorstehenden entwickelten allgemeinen Sätze über die Bedeutung der Leukocytose gelten auch für Eiterherde im Gebiet des kleinen Beckens. Von einer großen Zahl von Untersuchern sind ziemlich übereinstimmende Angaben gemacht worden.

Insbesondere ist mit Sicherheit festgestellt, daß dauernd ansehnliche Leukocytose für Eiterung spricht. Bei Werten über 16 000 kann dies als sicher gelten, und ist bereits in einer beträchtlichen Zahl von Beobachtungen auch beim Versagen der gewöhnlichen klinischen Symptome ein Absceß gefunden worden. Dützmann fand sogar 90 mal lediglich durch Blutuntersuchung entgegen der übrigen Wahrscheinlichkeitsdiagnose Eiterung.

Niedrige Leukocytose spricht auch hier nicht gegen Eiterung, insbesondere ist bei sehr chronischen Prozessen (gonorrhoische und tuberkulöse Formen des Pyosalpinx) eine wesentliche Zunahme der weißen Blutkörperchen vermißt worden. Auch von der Auszählung der einzelnen Leukocytenarten dürfte bei sehr chronischen Fällen kein näherer Aufschluß erwartet werden; denn sogar Eosinophile sind kaum vermindert.

Bei schwerem Allgemeinbefinden ist auch hier Leukopenie prognostisch sehr ungünstig; alsdann fehlen Eosinophile und der Prozentsatz der N. ist ungewöhnlich hoch.

Abgekapselte chronische Eiterherde verändern das Blutbild gar nicht. Sie haben sich aber mehrfach als steril erwiesen, so daß beim Fehlen toxischer Produkte das Ausbleiben einer Reaktion des Organismus erklärt ist.

Auch eine starke Jodreaktion der Leukocyten kann für Eiterung diagnostisch verwertet werden.

Bei Hämatocele entstehen deutliche, mitunter erhebliche (posthäm.) Leukocytosen. In eigener Beobachtung verschwanden dabei die eos. Zellen nicht, und waren Hämoglobin und R. vollkommen proportional vermindert.

Bei Stieltorsion kommen bald hohe Leukocytosen zur Beobachtung; aber die Jodreaktion fällt negativ aus.

Über die Befunde bei Puerperalfieber liegen noch nicht allzu zahlreiche Erfahrungen vor; doch dürfte gerade hier die Analogie mit den schweren Formen der Perityphlitis eine sehr weitgehende sein. Mittelhochgradige Leukocytose, die anhält, wird als prognostisch gut erklärt, während ein Fallen der Leukocyten bei schlechten Allgemeinbefunden als infaust gilt.

Die Anwesenheit auch nur weniger Eos. ist nach Potocki und Lacasse prognostisch gut. Schwere Fälle lassen alle Acidophilen vermissen, bieten Leukocytenwerte über 25 000 und sehr hohe Prozentsätze, 95 und mehr, der Neutrophilen.

Nach Dützmann verhält sich Eklampsie in bezug auf die Leukocytenbewegungen genau wie Sepsis, so daß er daraus auf die infektiöse Natur der Eklampsie schließt.

Literatur über Blutbefunde bei gynäkologischen Affektionen.

Bérard et Descos, Rev. de Gynécol. et de chir. abd. 1903. Nr. 1. — Birnbaum, Arch. f. Gyn. 1904. Bd. 74. — Carton, I.-D. Paris 1903 (Puerperalfieber). — Cabot, Lehrbuch. — Dützmann, Centralbl. f. Gyn. 1902. Nr. 14; Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gyn. Bd. 16. 1902 u. 1903. Bd. 18. — Kirschmayr, Wien. kl. Rundschau. 1903. Nr. 11 u. 12. — Laubenburg, Centralbl. f. Gyn. 1902. Nr. 22. — Mouchotte, I.-D. Paris 1903 (Purerperalfieber). — F. Neumann, Wien. kl. W. 1904. S. 1113. — Pankow, Arch. f. Gyn. Bd. 73. 1904. — Potocki et Lacasse, Ann. de gyn. et obst. 1904. S. 337. — Schmidt, Theod., I.-D. Straßburg 1904. — Schäffer, Arch. f. Gyn. Bd. 71. — Waldstein u. Fellner, Wien. kl. W. 1903. S. 133. — Weiss, A., Wien. kl. W. 1903. S. 63. — Zangemeister, Deutsch. m. W. 1902.

Leberabscess.

Leberabscesse verlaufen fast stets mit Leukocytose, sofern sie noch nicht in ein ganz chronisches torpides Stadium eingetreten sind oder zu völligem Versagen der Knochenmarksreaktion geführt haben.

Für die Diagnose leistet die Blutuntersuchung Hervorragendes, insbesondere in frischen, erst einige Wochen dauernden Erkrankungen.

So gelang mir die Diagnose in einem Falle mit septischem Charakter und nur mäßiger Leberempfindlichkeit aus der konstant hohen Leukocytose, 22 000. Der Absceß konnte leider bei der Operation nicht gefunden werden, und erst die Sektion brachte die Bestätigung der Diagnose.

In einem anderen sehr chronischen Falle betrug die Leukocytose nur 12 000, der Prozentsatz der N. war enorm hoch; Eos. fehlten völlig. Das Allgemeinbefinden war ein desolates.

Gerade in solchen Beobachtungen darf die niedrige oder selbst die fehlende Leukocytose nicht gegen Absceß gedeutet werden, weil eben die Reaktionskraft des Organismus erloschen ist. Von besonderer diagnostischer Wichtigkeit ist alsdann das Fehlen der Eos., der hohe N.-Prozentsatz, die Fibrinvermehrung und eine starke Jodreaktion der Leukocyten.

Auch bei abdominaler Fettgewebsnekrose fand ich starke Leukocytose (I.-D. WOLPIANSKY, Zürich 1906), entsprechend der Eiterung. Da in diesem Falle die Leber sehr empfindlich und enorm vergrößert war und die Punktion (durch die Leber hindurch!) Eiter gegeben hatte, so wurde hier irrig Leberabsceß angenommen.

In einer anderen Beobachtung war die Leber bei einer chronischen Sepsis ebenfalls sehr stark druckempfindlich. Im Urin wurden Leukocyten in enormer Menge ausgeschieden. Gleichwohl fehlte auch hier der vermutete Absceß, und lag lediglich Sepsis ohne Eiterung vor. TALMA (Berl. kl. W. 1906, No. 22) hat gleiche Beobachtungen unter dem Titel Pyurie durch Leukocytose publiziert, indem er ebenfalls keinen Eiterherd entdecken konnte. Unzweifelhaft handelt es sich in derartigen Affektionen um Sepsis als Grundkrankheit.

Literatur der Blutbefunde bei Leberabscessen.

ARNETH, Münch. m. W. 1904. S. 1097. — BOINET, Gaz. des hôp. 1900. S. 1583 u. 1901, 5. III. — GIRARD, SABRAZÈS, LEGER, Gaz. des sciences méd. de Bordeaux 11. 6. 1905. — KHOURI, Soc. de biol. 1905. 14. X. — KÜTTNER, Centralbl. f. Chir. 1902. Nr. 26. — KRAMM, Deutsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 64. — MANNABERG, Wien. m. W. 1902. Nr. 13. — MAUREL, Soc. de biol. 1901. 2. III. — MOSSE et SARDAT, Soc. de biol. 1901. 21. 12. — PERTHES, Deutsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 63. — PERUTZ, Münch. m. W. 1903. S. 65. — ROGERS, Brit. med. Assoc. 1902. Manchester u. Brit. m. J. 1905. 11.11. — RISPAL, Soc. de biol. 1901. 9. V. — SCHLAYER, Münch. m. W. 1903. S. 1372. — SCHNITZLER, Wien. med. Presse. 1901. Nr. 6; Wien. kl. R. 1902. Nr. 10.

EITERIGE MENINGITIS UND GENICKSTARRE.

Bei den eiterigen Entzündungen der Hirnhäute ist in Analogie zu allen purulenten Affektionen eine starke neutrophile Leukocytose, eine Ver-

minderung der Eosinophilen, dagegen eine Zunahme der Blutplättchen und des Fibrins zu erwarten.

In der Tat sind denn auch die Untersuchungen von RIEDER, LENHARTZ (D. Arch. f. kl. M. 1905. Bd. 84), SCHOTTMÜLLER (Münch. m. W. 1905. S. 1730), PRESSER (Prag. m. W. 1892. Nr. 41), JEZ, SCHINDLER, ROHDE, JAKSCH, TÜRK, CABOT (36 Fälle), ebenso diejenigen französischer Autoren bei epedimischer Cerebrospinalmeningitis, desgleichen eigene, in diesem Sinne ausgefallen, und wird die Leukocytose als eine konstante Erscheinung angesehen. Nur GRAWITZ (Berl. kl. W. 1905. S. 756) vermißte eine Steigerung der weißen Blutkörperchen in drei Fällen, deren klinische Befunde bis jetzt aber nicht vorliegen. Es werden wohl auch hier Erkrankungen beobachtet werden, in denen milde Fälle ohne Leukocytose verlaufen oder vor dem Tod auch starker Abfall bemerkt wird. In der Literatur geben HALLA, PÉE, LIMBECK, SADLER, ARNETH bei eiteriger Meningitis starke Leukocytose an.

CABOT verzeichnet bei Genickstarre Werte bis 51 000, zumeist aber nur 20 000; indessen bietet der Verlauf große Schwankungen.

Diagnostisch ist die Leukocytose mit gleichzeitiger Fibrinvermehrung von Wichtigkeit, indem tuberkulöse Meningitiden, selbst wenn sie zu ansehnlicher Zunahme der weißen Blutzellen geführt haben, ein auffallend spärliches Fibrinnetz zeigen. So konnte ich bei einem isolierten und klinisch wenig ausgeprägten Fall von Genickstarre im Gegensatz zu anderen Ärzten die tuberkulöse Affektion ausschließen und die eiterige erkennen.

In einer neuesten Beobachtung von klinisch mildem Charakter fand sich 29 400 L., aber keine Fibrinvermehrung. Hier entschied die starke Leukocytose richtig für Meningokokkenaffektion.

Bei intermediären Besserungen sahen TÜRK und besonders SCHINDLER bei Cerebrospinalmeningitis bald eine Zunahme der Eosinophilen, die zuvor sehr spärlich gewesen waren oder gefehlt hatten. Prognostisch konnte gleichwohl daraus nichts Bindendes geschlossen werden, indem doch tödliche Rezidive auftraten.

TUBERKULOSE.

Über Blutveränderungen bei Tuberkulose liegen zahlreiche Mitteilungen vor, die aber keineswegs übereinstimmen, wie dies von vorherein wegen des verschiedenen Verlaufes und der vielen Komplikationen auch nicht anders erwartet werden kann.

Besprechen wir zuerst die Lungentuberkulose ohne Komplikationen.

I. Bei den initialen Spitzen- und Oberlappentuberkulosen sind die Blutveränderungen sehr geringfügig oder können sogar völlig

normale Verhältnisse vorliegen. Häufiger, insbesondere bei jugendlichen Individuen, liegt eine ausgesprochene Blässe vor, so daß vielfach irrig Chlorose diagnostiziert wird. Die genauere Untersuchung ergibt: Rote Blutkörperchen an Zahl normal oder geringgradig vermindert, Hämoglobin deutlich reduziert. Leukocyten fast immer normal an Zahl. Nur ausnahmsweise besteht schon jetzt Leukocytose (GRAWITZ, STRAUER, STRAUSS und ROHNSTEIN).

Meines Erachtens ist aber der Beweis dafür, daß es sich hier trotz der Leukocytose um reine Tuberkulosen handelt, weder erbracht, noch leicht zu führen.

Bei der histologischen Untersuchung sind an den roten Blutkörperchen keine erheblichen Veränderungen vorhanden. Die Blässe ist natürlich deutlich.

Bei den Leukocyten ist oft normale Verteilung konstatiert worden. Seltener besteht eine Zunahme der Neutrophilen.

II. Vorgeschrittene Tuberkulosen, mit Kavernen, aber ohne andere Komplikationen und ohne höhere Fieber.

Zahlreiche Untersuchungen ergeben ungefähr normale Erythrocytenwerte (SWAN, LIMBECK, STRAUER, GRAWITZ usw.).

Mehrfach sind auch mäßige Reduktionen der roten Blutkörperchen gefunden, im Gegensatz dazu aber auch eigentliche Polyglobulien (MIRCOLI, TERCHETTI, eig. B.).

Die Hämoglobinwerte sind zumeist erniedrigt, seltener ganz normal. Bei den Polyglobulien ist der F.-I. merklich unter 1,0.

Die weißen Blutkörperchen können sich recht verschieden verhalten. Neben normalen Werten sind hier deutliche neutrophile Leukocytosen keineswegs selten, und werden im allgemeinen als Zeichen von Mischinfektion angesehen.

III. Schwere fieberhafte Lungentuberkulosen zeigen öfters Abnahme der Erythrocyten und noch mehr des Hämoglobins. Trockensubstanz und spezifisches Gewicht können erheblich gesunken sein. In der Regel besteht neutrophile Leukocytose und starke Verminderung der Eosinophilen und auch der Lymphocyten. Nicht selten ist aber die Zahl der Eosinophilen auch ganz normal, und ich pflege bei länger dauerndem hohen Fieber, zunächst unklarer Genese, bei normalen Werten der Leukocyten und der Acidophilen zuerst an versteckte Tuberkulose zu denken, eine Annahme, die sehr oft sich als richtig erwiesen hat.

REICH gibt an, daß Tuberkulose an sich keine Jodreaktion erzeuge; erst die Mischinfektion. Er sieht daher einen „vorzüglichen" diagnostischen Anhaltspunkt für Tuberkulose darin, wenn vorhandene Fieber weder Leukocytose noch Jodreaktion verursachen.

Komplikationen sind imstande, erhebliche Änderungen hervor-

zurufen. Am deutlichsten ist der Einfluß der Darmtuberkulose mit starken Durchfällen. Dadurch entstehen aber bedeutende Anämien, und kann man in der Raumeinheit außerordentlich tiefe R.- und Hgl.-Werte, bis gegen eine Million und 20% feststellen. LIMBECK verzeichnet R. 1 400 00 Hgl. 25%.

Führt das Lungenleiden zu deutlicher Dyspnoë an sich oder durch Kehlkopfkomplikationen, so ist unverkennbar, daß die R.- und Hgl.-Zahlen erhebliche, mitunter normale, vereinzelt die R.-Werte sogar abnorm gesteigerte sind.

Käsige Pneumonie führte in eigenen Beobachtungen und in Fällen der Literatur zu deutlicher neutrophiler Leukocytose.

Blutverluste erzeugen stärkere Anämie und posthämorrhagische Leukocytose.

Die meisten Autoren hat besonders das Problem beschäftigt, warum in den schweren Stadien die Werte für Hämoglobin und rote Blutkörperchen oft hoch, ja sogar höher gefunden wurden, als in initialen Fällen. Verschiedene Theorien zur Erklärung wurden aufgestellt.

a) Es handle sich um Eindickung des Blutes durch Wasserverluste wegen der Schweiße oder Durchfälle.

b) GRAWITZ nimmt Plasmaaustritt aus dem Blut an. Er fand auf Injektion von Tuberkulin und von Extrakten aus käsig pneumonischen Massen experimentell eine Zunahme der Blutkonzentration.

c) Es ist heute auch an wirkliche Mehrbildung zu denken wegen ungenügenden O-Stoffwechsels bei Dyspnoë und bei reduzierter Lungenatmung.

Dieses letztere Moment scheint mir unzweifelhaft die Ursache der wirklichen Polyglobulien zu sein. Mein Patient mit Vermehrung der Erythrocyten hatte kein Fieber, bei der Sektion keine käsigen Herde, sondern eine rein indurative Tuberkulose. Im Leben bestand erhebliche Dyspnoë.

Ob wirklich eine Eindickung des Blutes durch Wasserverluste bei Tuberkulose vorkommt, ist noch zu wenig sichergestellt; jedenfalls sind gerade die Fälle mit Diarrhöen durch sehr tiefe R.-Zahlen charakterisiert, ein Moment, das stark gegen die Eindickungstheorie spricht.

Die GRAWITZsche Erklärung hält LIMBECK durch die vorgenommenen Versuche nicht für genügend gestützt und nicht für bewiesen.

Das blasse Aussehen vieler Patienten ist sicher auch sehr oft auf wahre Oligämie zurückzuführen.

Prognostisch ist ein tiefes Sinken des Hämoglobins, eine starke Verminderung der Eosinophilen, ungünstig; ebenso die Leukocytose, die wohl stets auf Komplikationen hinweist, und bei Kavernen in der großen Mehrzahl der Fälle konstatiert wurde.

Auf Besserungen weisen hin die Abnahme der Neutrophilen nach früherer Leukocytose und die Zunahme der Eosinophilen.

Tuberkulininjektionen.

Gärtner und Römer sowie Grawitz nehmen auf Grund von Versuchen an, daß unter dem Einfluß von Tuberkulin Plasma aus dem Blut in die Gewebe übertrete, so daß das Blut konzentrierter werde.

Als direkte Folge ist von mehreren Autoren (z. B. Kühnau und Weiss, Grawitz, Rieder, Botkin, Zappert, Bischoff, Fauconnet) eine Leukocytose beobachtet worden. Nach den sorgfältigen Erhebungen des letztgenannten Autors handelt es sich dabei um eine Zunahme von ca. 3000 Leukocyten neutrophiler Art.

Dagegen bestreitet Fauconnet aufs entschiedenste eine von früheren Autoren, besonders Botkin, Grawitz, Bischoff angegebene Lymphocytenvermehrung, indem weder in loco, noch im Blute eine derartige Erscheinung vorkomme, im Gegenteil sogar Verminderung sich bemerkbar mache. Tatsächlich sind auch die Versuche von Grawitz und Bischoff nicht einwandfrei; jedenfalls aber in ihrer Gültigkeit durch die neueren von Fauconnet widerlegt.

Auch die von Grawitz behauptete Eosinophilie nach Tuberkulin konnte Fauconnet nicht bestätigen. Die Höhe dieser Eosinophilie ist übrigens bei dem Grawitzschen Versuche so ungeheuer, daß entweder ein Fehler vorliegt, oder wie Fauconnet schreibt, der Patient ein Asthmatiker gewesen ist.

Lymphdrüsentuberkulose.

Bei den abscedierenden Formen trifft man leichte Leukocytosen. Bei ausgedehnten mediastinalen oder retroperitonealen Lymphdrüsentuberkulosen konnte ich vielfach sehr starke einseitige Verminderung der Lymphocyten feststellen, so daß gerade dieses Ausfallssymptom diagnostisch von erheblichem Wert gewesen ist (siehe die Arbeit von Medwedewa, die Fälle meiner Beobachtung enthält).

Auffallend war besonders die außerordentlich lange Dauer (Monate und Jahre!) dieser Lymphocytenabnahme, so daß kompensatorische Prozesse zur Zeit der Krankheit nicht eingetreten sind, selbst dann nicht, als die Fieber längst vorüber waren und die Patienten in blühendem Gesundheitszustand sich befanden.

Eine Sonderstellung nimmt die unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Form der Tuberkulose ein (siehe S. 390 ff.).

Addisonsche Krankheit.

In manchen Fällen ist Anämie, mitunter hohen Grades beobachtet worden, aber Nothnagel, Neusser, Colat vermißten jede Abnahme des

Hämoglobins und der Erythrocyten in der Raumeinheit. Oligämie könnte natürlich deshalb doch vorliegen.

Auch die Befunde an den Leukocyten sind nicht einheitlich. Wiederholt wird Erhöhung des Lymphocytenwertes angegeben. In zwei eigenen Beobachtungen fehlte auch diese Erscheinung, und waren Eosinophile selbst kurz vor dem Tode in ganz normaler Zahl vorhanden. MÜLLER (I.-D. Zürich 1902) verzeichnet bald Anämie, bald normale oder selbst erhöhte R.-Zahlen.

TUBERKULÖSE PLEURITIS

verläuft unzweifelhaft ohne oder mit nur geringer Leukocytose (CABOT, MORSE, eig. B. usw.). Von einer Vermehrung der Lymphocyten im Blut ist dabei auch gar nichts zu bemerken, so daß die Lymphocytose des Exsudates wohl sicher eine lokale Erscheinung darstellt.

TUBERKULÖSE PERITONITIS

verhält sich gleich wie Pleuritis. CABOT verzeichnet unter 26 Fällen zumeist Normalwerte, 7mal subnormale.

TUBERKULÖSE MENINGITIS.

Viele Autoren (HAYEM, LIMBECK, TÜRK, MONTI und BERGGRÜN, G. PICK, RIEDER usw.) konnten auch hier nur normale Werte der weißen Blutzellen feststellen; indessen kommen doch auch Leukocytosen vor. TÜRK verzeichnet 17—18 000 und 20 800, RIEDER einmal 14 000 und ein andermal 23 000, OELSNITZ sogar 46 000; CABOT berichtet 5mal unter sieben Fällen von ansehnlicher Vermehrung, ebenso OSLER und ZIEMKE. Auch ich habe mehrfach mittelhochgradige Zunahmen getroffen. Immer handelt es sich um neutrophile Zellen, die die Steigerung bedingen. Eosinophile sind nahezu stets in geringen Prozentsätzen vorhanden.

Von besonderem Interesse ist die zuerst von HAYEM hervorgehobene Tatsache, daß das Fibrin spärlich und keineswegs vermehrt ist, im Gegensatz zu eiterigen Meningitiden. Selbst bei ansehnlicher Leukocytose ist das Fehlen der Fibrinvermehrung ausgesprochen (TÜRK, eig. B.). Es liegt darin ein differentialdiagnostisches Moment, das ich in einer Reihe von Fällen mit bestem Erfolg verwendet habe.

MILIARTUBERKULOSE

zeigt normale oder verminderte Leukocytenzahl. Bedeutende Leukopenie ist bereits vielfach konstatiert worden (ARNETH, ARONSOHN, RIEDER,

Warthin, Cabot [17 Fälle], Oelsnitz), so daß in der Abnahme der weißen Blutkörperchen, in der Differentialdiagnose zwischen Typhus und Miliartuberkulose, keineswegs ein Argument für Typhus gesehen werden darf.

Mehrfach sind bei myeloischer Leukämie Miliartuberkulosen aufgetreten, die dann die leukämischen Prozesse weitgehend oder fast völlig beseitigt haben. Ein eigenartiger Fall von Kast bei einem 1¼jährigen Kinde mit Miliartuberkulose (31% Myelocyten, 32% N., 7½% Eos., 10½% Mastzellen) kann wohl kaum anders denn als Kombination gedeutet werden.

Knochentuberkulose.

Wenn es sich um größere, aktiv fortschreitende Eiterungen handelt, so konnten mehrfach hohe Leukocytenzahlen festgestellt werden. Indessen schließt eine normale Zahl in keiner Weise einen chronischen Absceß aus, wie das ja nach den früher (S. 452) entwickelten biologischen Gesichtspunkten zu erwarten steht.

Literatur über Blutbefunde bei Tuberkulose.

Appelbaum, Berl. kl. W. 1902. — Arneth, Die Lungenschwindsucht. Leipzig 1905; Münch. m. W. 1905. Nr. 12. — Aronsohn, I.-D. Straßburg 1906. — Barbazzi, Centralbl. f. d. med. W. 1887. Nr. 35. — Botkin, Deutsch. m. W. 1892. S. 321. — Bischoff, I.-D. Berlin 1891. — Bizzoli, Gaz. osp. 1905. Nr. 67. — Cabot, Lehrbuch. — Colat, I.-D. Bordeaux 1905. — Craig, Americ. J. 1905. Sept. — Da Costa, Lehrbuch. — Dehio, Petersb. m. W. 1891. Nr. 1. — Ewing, Lehrbuch. — Fauconnet, D. Arch. f. kl. M. 1904. Bd. 82. S. 167 u. 600. — Fenoglio, Österr. m. Jahrb. 1882. S. 635. — Gärtner u. Römer, Wien. kl. W. 1892. Nr. 2. — Guezda, I.-D. Berlin 1886. — Grawitz, D. med. W. 1893. Nr. 51; Zeitschr. f. kl. M. Bd. 21. Lehrbuch. — Hamel, D. Arch. f. kl. M. 1901. Bd. 71. — Hayem, Lehrbuch. — Kast, Med. Klinik. Breslau 1902. Bd. 18. — Kühnau u. Weiss, Zeitschr. f. kl. M. 1897. Bd. 32. — Laache, Lehrbuch. — Laker, Wien. kl. W. 1886. — Limbeck, Lehrbuch. — Malassez, Progrès méd. 1874. S. 38. — Medwedewa, I.-D. Zürich 1907. — Mircoli, Gaz. osp. 1904. — Morse, Americ. J. 1900. — Neubert, I.-D. Dorpat 1889. — Neusser in Nothnagels spez. Pathologie u. Therapie. 1892. — Nothnagel, Zeitschr. f. kl. M. 1885. Bd. 9; Allg. Wien. m. Zeitung. 1890. — Oelsnitz, I.-D. Paris 1903. — Oppenheimer, D. med. W. 1889. Nr. 42—44. — Pavillard, I.-D. Paris 1900. — G. Pick, Prag. m. W. 1890. Nr. 24. — Rebaudi e Alfonso, Gaz. osp. 1904. — Reich, Bruns Beitr. 1904. Bd. 42. — Reinert, Zählung der Blutkörperchen. 1891. — Rieder, Leukocytose. 1892. — Schur u. Löwy, Zeitschr. f. kl. M. 1900. Bd. 40. — Simon, Intern. Tuberk.-Kongreß. 1905. — Simon et Spillmann, C. R. soc. biol. 1906. S. 227. — Stein u. Erbmann, D. Arch. f. kl. M. Bd. 56. — Stevens, Med. Record. 1902. 26. 7. — Strauer, Zeitschr. f. kl. M. 1893. — Strauss u. Rohnstein, Blutzusammensetzung. 1901. — Swan, Journ. Americ. med. Ass. 1904. 12. III. — Terchetti, Gaz. osp. 1904. Nr. 165. — Tschirkoff, Zeitschr. f. kl. M. 1891. Bd. 19 (Addison). — Türk, Infektionskrankheiten. Wien

u. Leipzig. 1898. — Ullom and Craig, Americ. J. 1905. Sept. — Warthin, Med. News. 1895. S. 89. — Zappert, Zeitschr. f. kl. M. 1893. Bd. 23. — Ziemke, Deutsch. m. W. 1897. 8. 4.

Syphilis.

Schon den älteren Untersuchern ist das Vorkommen starker Anämien bei Syphilis aufgefallen, und Ricord sprach direkt von syphilitischer Chlorose. Es wäre indessen irrig, zu glauben, daß alle Patienten mit Lues anämisch werden. Dies ist nicht der Fall. Manche behalten ihre Erythtocyten- und Hämoglobinwerte völlig unverändert oder doch nur geringgradig herabgesetzt bei, und eine wirklich beträchtliche, oder gar eine hochgradige Anämie ist keineswegs häufig.

Das Zustandekommen der Blutarmut hängt ab von der Schwere der Infektion, besonders aber von den allgemeinen Verhältnissen der Konstitution, der Ernährung und den hygienischen Bedingungen. Auch ist die Anämie zumeist in den verschiedenen Stadien schwankend.

Im ersten Stadium fehlt jede Anämie in der großen Mehrzahl der Fälle. Einzelne Autoren, wie Bayet, Stonkowenkoff, Dominici, Neumann und Konried berichten zwar schon zu dieser Zeit über Verminderungen; doch sind dieselben geringfügig und könnten wohl auch schon vor der Infektion bestanden haben. Justus sah kurz vor der Sekundärperiode eine Hämoglobinabnahme.

Dagegen wird im zweiten Stadium eine mäßige Anämie von fast allen Autoren öfters beobachtet. In der Regel ist besonders die Hämoglobinabnahme auf ca. 70% vorhanden, während die Reduktion der Erythrocyten unbedeutend ist. Indessen finden sich gerade in diesem Stadium bei schweren Infektionen und ungünstigen äußeren Verhältnissen starke Anämien (Hämogl. 50—30%).

Im dritten Stadium ist eine mäßige Anämie nicht selten. Schwere Formen der Blutarmut dürften indessen zumeist auf besondere Komplikationen zurückzuführen sein. Wenn Quecksilber schlecht ertragen wird, so führt es in kurzer Zeit zu schwerer Anämie.

Morphologische Veränderungen an den Erythrocyten selbst sind bei Syphilis nur wenig studiert. Grawitz und Hamel vermißten basophile Körnelung.

Das Vorkommen zahlreicher großer Mononucleären wird von vielen Autoren (Rille, Hauck, Bose, Sabrazès, Mathis usw.) erwähnt, und besteht offenbar auch in den Erkrankungen, die ohne Leukocytose verlaufen. So erwähnt Hauck als einzige deutliche Abweichung von normalen Prozentzahlen den Mittelwert von 14,1% großer Mononucleärer bei fehlender Leukocytose.

Eigene Beobachtung. 25jähriger kräftiger Mann. Lues II. allg. Lymphadenitis. Hgl. 90%, R. 4 500 000, L. 8400, Neutr. 4150, Eos. 460, Lympho. 2330, gr. Mono. 1510!

Einzelne Autoren verzeichnen auch Erhöhungen der Lymphocytenwerte (Becker, Grawitz, Bieganski, Rille); doch fehlt dieser Befund offenbar in den akuteren Stadien und zeigt sich erst bei der Besserung als postinfektiöse Lymphocytose. Es müßten alle diese Verhältnisse noch viel genauer bei fortlaufenden Untersuchungen erhoben werden, wenn darüber Klarheit entstehen soll. Beliebig herausgegriffene Einzeluntersuchungen können keinen klaren Einblick eröffnen.

Die Zahl der Eosinophilen ist gewöhnlich leicht erhöht. Rille bringt die Größe der Zunahme in Beziehung zu der Stärke der Hautaffektionen. Auch die Mastzellen sind meist etwas vermehrt. Myelocyten werden bei stärkerer Leukocytose öfters beobachtet; Bezançon und Labbé geben 1—2% an; dabei auch einige kernhaltige Erythrocyten.

Löper nimmt am meisten Rücksicht auf die Entwicklung des syphilitischen Prozesses und gibt an, daß akute Verschlimmerungen zu Vermehrung der Neutrophilen führen, während in der Zeit der Besserung die Lymphocytose und Eosinophilie deutlich wird.

Die hereditäre Syphilis der Säuglinge und kleinen Kinder führt zu den schwersten Störungen der Blutbildung, entsprechend der starken Reaktion der blutbildenden Organe in diesen Zeiten. Recht oft entsteht hier jener Symptomenkomplex, den wir als Anaemia pseudoleucaemica infantum eingehend geschildert (S. 290) haben. In anderen Fällen wird dieses Bild nur annähernd erreicht; aber kernhaltige rote Blutkörperchen, schwere Anämie, starke Leukocytose bekunden dennoch die hochgradige Alteration der Blutbildung. Stuhl und Schridde fanden bei syphilitischen Neugeborenen so hohe Lymphocytenwerte, daß an kongenitale lymph. Leukämie gedacht wurde. Indessen handelte es sich nur um Lues.

Wir haben auch schon früher (S. 256) die Beziehungen zwischen Lues und perniziöser Anämie erörtert, auf die hiermit verwiesen sein mag.

Von besonderem Interesse ist auch die sogenannte Justussche Probe. Justus hatte bekannt gegeben, daß auf eine Quecksilbereinreibung oder Injektion in den ersten 24 Stunden bei unbehandelten Fällen eine deutliche, vorübergehende, Hämoglobinabnahme beobachtet werde (5—10—20%). Es sollten unter dem Einfluß der Syphilis die R. durch Quecksilber sehr leicht zerstörbar sein, so daß der Untersuchung direkt diagnostische Bedeutung zukäme. Bei späteren Injektionen wird diese Hämoglobinauflösung immer weniger deutlich.

Bei Gesunden oder anderweitig Erkrankten sollte nach Justus diese Hämoglobinprobe negativ ausfallen.

Die bisherigen Nachprüfungen sind zumeist nicht im bestätigenden Sinne ausgefallen. Entweder wurde die Reaktion in einem hohen Prozentsatz der Fälle vermißt, oder dann auch bei anderen Affektionen getroffen (Oppenheim und Löwenbach, Feuerstein, Pollio e Fontana, Cabot and Mertius, Brown and Dale, Da Costa, Jones).

Justus berichtet jetzt nur noch über 70—80% positiver Resultate bei der Untersuchung auf Einreibung von 3 g Hydrarg. cin., wenn die Probe nach 10—12 Stunden angestellt wird.

Die Veränderungen der Leukocyten haben in neuerer Zeit besonders eingehende Beobachtung gefunden. Es hatte aber schon Virchow die vorhandene Leukocytose beobachtet und nach seiner Theorie der Drüsenreizung erklärt. Auch hier liegen bei verschiedenen Individuen ganz differente Erscheinungen vor. Mitunter ist die Zunahme der weißen Blutzellen nur ganz geringfügig, häufiger mittelhochgradig, selten und jedenfalls nur in schweren Infektionen besonders stark. Es ist nötig, die Verhältnisse wiederum nach Stadien getrennt zu besprechen.

Im ersten Stadium besteht keine oder geringgradige Leukocytose. Nach Sabrazès und Mathis findet sich im Mittel ein Wert von 9000. Loeper dagegen berichtet in sechs Fällen von 13—15 000.

Im zweiten Stadium kommen immer noch normale Werte vor (Bezançon et Labbé, eig. B.), häufiger sind jetzt mäßige Leukocytosen, besonders zwischen 12 und 15 000 (Sabrazès und Mathis, eig. B.); höhere Werte bis 24 000 sind ungewöhnlich (Sabrazès), 50 000 (Dominici) jedenfalls eine seltene Ausnahme. Hauck verzeichnet zumeist 6—9000, also normale Zahlen.

Für das dritte Stadium geben Sabrazès und Mathis 9—13 000 als Mittelwerte an. Auch etwas höhere Zahlen sind beobachtet, indessen ebenso auch Normalwerte.

Über die Beteiligung der einzelnen Leukocytenarten ist folgendes zu bemerken:

Erstes Stadium: Sabrazès und Mathis geben normale Verhältnisse oder leichte Mononucleose an, Loeper fand konstant Lymphocytenvermehrung.

Zweites Stadium: Eine neutrophile Leukocytose und eine ansehnliche Zunahme der großen Mononucleären ist in den Fällen mit Leukocytose deutlich ausgesprochen.

Beispiel: Zweites Stadium. Allg. Lymphadenitis. Kräftiger 27jähriger Mann. L. 15 200, Neutrophile 11 170, Eos. 380, Lymphocyten 1370, große Mono- und Übergangsformen 2280!

Literatur über Blutbefunde bei Syphilis.

Anz (Russisch), Ref. Virch. u. Hirsch Jahresber. 1892. II. S. 537. — Bayet, Journal méd. de Bruxelles. 1901. — Becker, Deutsch. m. W. 1900. Nr. 35 u. 36. — Bezançon et Labbé, Lehrbuch. — Bieganski, Arch. f. Derm. u. Syph. 1892. S. 43. — Bose, Soc. de biol. 1903. — Brown and Dale, Cincinnati Lancet Clinic. 1900. — Cabot and Mertius, Boston med. J. 1899. S. 313. — Dehio, Petersb. m. W. 1891. Nr. 1. — Dominici, Presse méd. 1898. S. 468. — Feuerstein, Arch. f. Derm. u. Syph. 1903. Bd. 67. — Gaillard, Gaz. des hôp. 1885. Nr. 74. — Gräber, Hämat. Studien. Leipzig 1888. — Grassmann, D. Arch. f. kl. M. 1901. Bd. 69. — Hamel, D. Arch. f. kl. M. 1900. Bd. 67. — Hauck, Arch. f. Derm. u. Syph. 1906. Bd. 78. — Jawein, I.-D. Petersburg 1896. — Jolles u. Oppenheim, Zeitschr. f. Heilk. 1903. Bd. 24. — Jones, New York med. J. 1900. S. 513. — Justus, Virch. Arch. Bd. 140 u. 148; Deutsch. Arch. f. kl. M. 1903. Bd. 75. — Keyes, Americ. J. 1876. S. 17. — Laache, Die Anämie. 1883. — Lezius, I.-D. Dorpat 1889. — Loeper, Arch. de parasitologie. 1903. S. 521. — Löwenbach u. Oppenheim, Deutsch. Arch. f. kl. M. 1903. Bd. 75. — Malassez, Arch. de phys. norm. et path. 1886. — Mathis, I.-D. Bordeaux 1901. — Monod, I.-D. Paris 1900. — Neumann u. Konried, Wien. kl. W. 1893. S. 341. — Oppenheim u. Löwenbach, Deutsch. Arch. f. kl. M. 1902. Bd. 71. — Paulin, I.-D. München 1903. — Pollio e Fontana, Gaz. osp. 1905. — Reinert, Die Zählung der Blutkörperchen usw. Leipzig 1892. — Reiss, Arch. f. Derm. u. Syph. 1895. — Rille, Wien. kl. W. 1893. Nr. 9. — Sabrazès et Mathis, Soc. de biol. 1902. — Samberger, Wien. kl. R. 1903. Nr. 43 u. Arch. f. Derm. u. Syph. 1903. Bd. 67. — Schridde, Deutsch. Path.-Ges. Meran 1905. — Schulgowski, Petersb. m. W. 1879. S. 231. — Seleneff u. Stonkowenkoff, Ann. de Dermat. 1892. — Stuhl, Deutsch. m. W. 1906. S. 623. — Trimbach, I.-D. Straßburg 1905. — Wilbuscewicz, Arch. de phys. norm. et path. 1874; I.-D. Paris 1893.

Pertussis.

Die Untersuchungen bei dieser Krankheit sind noch durchaus ungenügend und führen bisher zu keinem klaren Bilde.

Eine Leukocytose kann fehlen (Bezançon et Labbé) oder recht ansehnlich vorhanden sein, besonders bei kleinen Kindern (15—51 000, im Mittel 28 000 nach Meunier, Soc. de biol., 1898. S. 103. Arch. de méd. des enfants, 1898, avril. — Carrière, Soc. de biol. 1902. 1. II.). Die Vermehrung der Leukocyten beginnt im katarrhalischen Stadium und erreicht ihr Maximum in der konvulsiven Periode.

Die Zunahme betrifft die Neutrophilen nach Carrière. Meunier dagegen verzeichnet eine abnorm hohe Zahl von Lymphocyten. Bezançon und Labbé machen dieselbe Angabe.

Bei einer leichten Pertussispneumonie eines Knaben traf ich 15 000 Leukocyten, vorwiegend N. Der absolute Wert der Lymphocyten war etwa normal. Eosinophile fehlten nicht.

Die hohe Lymphocytenzahl im konvulsiven Stadium könnte sehr wohl davon herkommen, daß zu dieser Zeit der Körper die Infektion bereits überwunden hat (postinfektiöse Lymphocytose).

Malaria.

Diese Krankheit bietet für die Blutuntersuchungen besonderes Interesse, da die Parasiten die **roten Blutkörperchen** befallen und in Milz und Knochenmark sich einnisten. Angesichts der vorzüglichen Abbildungen über die Malariaplasmodien in vielen Lehrbüchern, besonders auch in den Blutatlanten, verzichte ich auf eine Besprechung der Parasiten selbst, da eine solche ja doch ins Gebiet der allgemeinen und speziellen Pathologie gehört, und beschränke ich mich auf die Verhältnisse, die an den roten und weißen Blutkörperchen getroffen werden.

Die Entstehung einer Anämie ist bei Malaria sehr leicht verständlich; aber viele Autoren leiten die Abnahme der roten Blutzellen nicht allein vom direkten Parasitismus ab, sondern sehen außerdem die Ursache in einer Intoxikation durch die Stoffwechselprodukte der Plasmodien. Obwohl für letztere Auffassung direkte Beweise bisher ausstehen, so darf man doch diese Meinung für berechtigt halten, indem es recht sonderbar wäre, wenn die Malaria in dieser Beziehung sich anders verhalten sollte als die übrigen Infektionskrankheiten.

Nur in ganz wenigen Fällen bleibt eine Anämie, trotz Bestehens klinischer Symptome, von Malaria aus. In der Regel führt schon der erste Anfall zu deutlich wahrnehmbarer erheblicher Verschlechterung des Blutes, und sehr gewöhnlich resultieren mittelhochgradige Anämien nach einer Serie von Anfällen.

Aber es kommt auch zu ganz hochgradigen Formen der Blutarmut, und zwar schon nach kurzer Zeit, z. B. nach 8—10 Wochen von Wechselfieber. So sahen Kelsch und Da Costa in fünf Fällen die Erythrocytenzahl bei akuter Malaria bis gegen 1 000 000 sinken. Indessen sind Erythrocytenzahlen unter 2 000 000 doch Seltenheiten.

In chronischen und komplizierten Erkrankungen werden häufig Werte zwischen 2 und 3 Millionen gefunden (Da Costa, Zeri, Schindler, Ewing). Kelsch verzeichnet sogar 583 000, aber auch hier sind Ziffern unter 2 000 000 doch die Ausnahmen und unter 1 000 000 Seltenheiten, und es wird hervorgehoben, daß die schweren Anämien zwischen 1 und 2 Millionen R. auch durch zahlreiche neue Anfälle nicht mehr gesteigert werden.

Die Art der Anämie ist gewöhnlich eine einfache, sekundäre, mit blassen Erythrocyten und niedrigem Färbeindex. In den schweren Fällen entdeckt man aber typische Megalocyten mit viel Hämoglobin, und dann auch Megaloblasten, und zwar schon in Erkrankungen, die noch mehr als 2 000 000 R. aufweisen.

Viele Autoren bezeichnen dies als die perniziös-anämische Form der Malaria, und äußern alsdann die Ansicht, es sei hier die Malaria die

Ursache einer perniziösen Anämie (EWING, DA COSTA, SCHINDLER, ZERI, GRAWITZ, CRÉBASSOL, MANNABERG, FAYRER und EWART).

Wenn man die perniziöse Anämie als Symptomenkomplex, wie dies oben geschehen ist, auffaßt, so könnte man prinzipiell diese Ansicht gelten lassen. Immerhin ist zu betonen, daß wir in dem Auftreten von Megalocyten und Megaloblasten nur eines der wichtigsten Symptome des perniziös-anämischen Blutbildes sehen. Außerdem verlangen wir aber noch die Erhöhung des Färbeindex, und diese fehlt in der größeren Zahl dieser Malariaformen, so bei SCHINDLER, CRÉBASSOL usw. In einzelnen Beobachtungen (DA COSTA 1,51, ZERI 1,4, EWING(?)[1] wäre immerhin dieses Postulat erfüllt, und es liegt dann auch im Knochenmark ausgedehnte megaloblastische Umwandlung vor. Noch aber trennt diese Fälle, denen ja Knochenmarkscarcinosen hämatologisch völlig entsprechen, die starke Leukocytose (ZERI, L. 21 000!) vom typischen Blutbild der BIERMERschen Anämie, so daß doch ein beträchtlicher Unterschied, gerade wie bei Carcinom, bestehen bleibt. Auch ist die Zahl der Megaloblasten weit kleiner als diejenige der Normoblasten, während es sich bei BIERMERscher Anämie umgekehrt verhält, und die Anämie erreicht nur äußerst selten jene bei BIERMERscher Krankheit ganz gewöhnlichen Erythrocytenzahlen unter 1 000 000. Auch die Werte der Blutplättchen sind wohl stark verschieden.

Zu betonen ist natürlich, daß auch das klinische Bild stark abweicht von demjenigen, das BIERMER für progressive perniziöse Anämie gezeichnet hat. Man könnte deshalb nur von perniziös anämischem Blutbild sprechen, und auch dies nur als ein angenähertes, nicht als identisches bezeichnen.

Es scheint, daß derartige Blutbilder gerade dann zustande kommen, wenn die Ursache der Affektionen im Knochenmark selbst sitzt: Carcinom, leukämische Affektionen, Malaria.

Analysieren wir die roten Blutkörperchen bei der Malaria, so verzeichnen wir häufig Poikilocytose, Mikrocyten, Megalocyten. Polychromasie, basophile Granulation. Normoblasten können schon in leichten Fällen auftauchen, mitunter sind sie sehr zahlreich. Megaloblasten, bereits von MARCHIAFARA, CELLI, BIGNAMI und DIONISI gefunden, sind in schweren Formen gewöhnlich zu entdecken.

Eine besondere Besprechung verlangt noch die basophile Granulation der Erythrocyten. Man findet dieselbe recht häufig, wie bei allen schweren Anämien. Wichtig für die Beurteilung ihrer Entstehung ist der von

[1] EWING fand unter über 600 Malariafällen des amerikanischen Lagers vor Santiago di Cuba 19mal perniziös-anämisches Blutbild. Leider sind keine Angaben über die Zahlenwerte von R., Hgl., F.-I. und L. gemacht; aber ich vermute nach den Mitteilungen von ZERI, SCHINDLER, daß die Anämie nicht so hochgradig wie bei der BIERMERschen gewesen ist und Leukocytose bestanden hat.

P. SCHMIDT mit großer Konstanz erhobene Befund, daß das Maximum dieser Zellen in die Besserung der Malaria fällt.

Auch in den roten Blutkörperchen, die von den Parasiten selbst befallen sind, wird basophile Granulation häufig getroffen, indessen nur bei Tertiana (SCHÜFFNER, MAURER). Zunächst ist die Tüpfelung eine feine und wird allmählich gröber. MAURER hält aber diese Erscheinung nicht für eine Degeneration, sondern für eine Modifikation des normalen Protoplasmanetzes der Erythrocyten.

Neuere, auch eigene Befunde scheinen doch dafür zu sprechen, daß die SCHÜFFNERsche Tüpfelung mit der basophilen Granulation identisch ist und nur durch andere Darstellung früher verschieden aussah.

In bezug auf die PLEHNschen Vorstufen der Plasmodien verweise ich auf Seite 90.

Bei Malaria sieht man im frischen Blute auch sogenannte Messingkörperchen, rote Blutzellen, die statt des normalen roten, einen eigentümlich gelblichen Farbenton wie altes Messing (MANNABERG) aufweisen.

In den blutbildenden Organen sind Parasiten oft in großer Zahl vorhanden. Gewöhnlich hat die Anämie eine Ausbreitung der Erythropoëse zur Folge, so vor allem in den langen Röhrenknochen, dann auch in der Milz. Es gibt aber auch letale aplastische Malariaanämien mit gelbem Fettmark in den Extremitäten.

Die **weißen Blutkörperchen** erfahren bei der Malaria sehr eigenartige Schwankungen, so daß man eigentlich alle 1—2 Stunden oder noch häufiger untersuchen müßte, um einen vollen Einblick in diese Änderungen zu gewinnen. Daher kommt es zum Teil, daß die Angaben der Literatur über die Leukocyten bei der Malaria weit auseinander gehen. Zum Teil liegt indessen die Schuld auch daran, daß bei den so verschiedenen Formen der Malariaerkrankung unmöglich stets dieselben biologischen Reaktionen vorhanden sein können, so daß man typische Frühfälle und die schweren Endstadien durchaus getrennt besprechen muß.

In frischen Fällen von Wechselfieber mit regelmäßigen Fieberparoxysmen, Tertiana und Quartanatypus, besteht im ersten Anfang des Anfalles eine normale oder etwas gesteigerte Leukocytenzahl, die aber schon nach sehr kurzer Zeit vorüber geht und einer ausgesprochenen Leukopenie auf der Höhe des Fiebers und in den Intervallen Platz macht. Die Leukocytenverminderung ist also bei regulärer Malaria fast immer vorhanden und wird von allen Autoren anerkannt.

Bei genügend oft untersuchten Erkrankungen sieht man daher eine ganz regelmäßige Kurve, indem die sonst niedrige Leukocytenzahl zu Beginn des Anfalles eine rasch ansteigende und rasch abfallende Erhöhung erfährt. Dabei handelt es sich um eine Zunahme neutrophiler Zellen. (PÖCH, SCHINDLER, BILLINGS, eigene Beobachtungen; VINCENT behauptet Lymphocytose.) Unzweifelhaft ist diese Zunahme der

weißen Blutkörperchen in direkter Beziehung zu der Entwicklung der Malariaplasmodien, indem ich eine sehr deutliche, allmählich aber schwächer werdende neutrophile Leukocytose auch dann an Stelle des fehlenden Anfalles nachweisen konnte, wenn der zu erwartende Anfall durch Chinin unterdrückt worden ist, und jede Temperatursteigerung gefehlt hat.

Derartige Beobachtungen können freilich nur bei zahlreichen Zählungen an demselben Tage gemacht werden, und es birgt deshalb nichts Verwunderliches in sich, wenn frühere Autoren auch für den Anfall Leukocytenverminderung publiziert haben. In der Tat ist ja eine Zunahme nur im ersten Stadium des Anfalles vorhanden. VINCENT, der meines Wissens zuerst die initiale Leukocytose entdeckte, fand z. B. 11^{05} Uhr (Frösteln) b. 38,3° 4220 L.; 11^{09} Uhr (heft. Frost) 39,4°, 4960 L.; 11^{15} Uhr 39,4°, 10 600 L.! 11^{35} Uhr (Frost vorüber) 39,3°, 3700 L.; 11^{45} Uhr 39,3°, 2970 L. In eigener Beobachtung dauerte die Leukocytenerhöhung indessen wesentlich länger.

In den Beobachtungen von TÜRK hat eine Zunahme der Leukocyten auch zu Beginn des Fiebers gefehlt; doch fällt nur eine Untersuchung auf den Beginn des Schüttelfrostes. Dagegen hat auch TÜRK zu dieser Zeit die höchsten Prozentsätze der Neutrophilen verzeichnet.

Bei den Febres perniciosae und committantes ist eine starke Leukocytose (bis 20—30 000, einmal [KELSCH] 60 000) die Regel (KELSCH, FUHRMANN, BILLET, BILLINGS, JANCSO), und nur die Minderzahl der Fälle zeigt hier Leukopenie, die alsdann wohl als Versagen der Knochenmarksreaktion zu deuten ist.

Mit der fortschreitenden Besserung, sei sie eine spontane oder eine künstliche, hebt sich die Leukocytenzahl von den sehr niedrigen Werten allmählich zu Normalzahlen und oft zu leichten Zunahmen über 7000 hinaus.

Von der Beteiligung der einzelnen Leukocytenarten ist bereits die Zunahme der Neutrophilen zu Beginn des Anfalles erwähnt worden. Im späteren Stadium und zur Intervallzeit sind polymorphkernige Neutrophile absolut ansehnlich vermindert. Myelocyten, oft von bedeutender Dimension, können zu allen Zeiten der Malaria, oft bis 1—3% getroffen werden.

Die Lymphocyten finde ich in frischeren Fällen deutlich oder stark, im Anfall wie im Intervall, vermindert, ebenso TÜRK, SCHINDLER usw.

In gutartigen Erkrankungen kann der Lymphocytenwert steigen, und findet man besonders im Intervall postinfektiöse Lymphocytose, obwohl keine Heilung vorhanden ist. Immer jedoch tritt im Anfall eine relative Lymphocytenverminderung auf. Für das Gegenteil finde ich bisher keine sicheren Belege.

Über chronische Erkrankungen liegen noch nicht genügend eingehende Mitteilungen vor. BILLET gibt selbst für die Leukocytosen von 12—20 bis 30 000 immer Mononucleose an; nur bei Komplikationen wie Pneumonie herrschen die Neutrophilen.

Von vielen Autoren wird die starke Vermehrung der großen Mononucleären (10—20 und mehr Prozent) besonders in der Fieberremission betont, und derselben öfters eine differentialdiagnostische Bedeutung zugeschrieben (PÖCH, ROGERS, DELANG, BUSHNELL, BILLET usw.).

Tatsächlich ist eine Zunahme dieser Elemente bei Malaria vielfach, aber doch nicht ganz regelmäßig (eig. B.) vorhanden, und können sie die kleinen Lymphocyten an Menge übertreffen (TÜRK, KRAUSS); doch würde ich, zumal bei allgemeiner Leukopenie, nicht wagen, daraus wichtigere Schlüsse zu ziehen.

Die Eosinophilen scheinen im Beginn des Anfalles zumeist nur spärlich vorzukommen, desgleichen auf der Höhe des Fiebers; in der Intervallzeit aber sind diese Zellen gewöhnlich wieder zahlreicher. Bei leichten Erkrankungen kann man hohe Prozentsätze der Eos. finden, so VINCENT bis 9 und 10%, eigene Beobachtung 4—7%, alsdann sind die Werte selbst im Fieber bedeutend. Mit der Erholung des Patienten finde ich eine ganz regelmäßige Zunahme der Lymphocyten (bis 3950, 6. Tag nach Fieber, eig. B.) der großen Mononucleären und der Eosinophilen.

In einer Malariaaffektion, die durch konstant hohe Zahlen von Eos. charakterisiert war, betrug die postinfektiöse Eosinophilie 14 Tage nach der letzten Fiebersteigerung 13% oder 1365! (eig. B.).

Von besonderem Interesse ist das Vorkommen melaninhaltiger Leukocyten bei der Malaria. Vorwiegend sind es mononucleäre große Zellen, seltener Neutrophile, die das Pigment beherbergen.

Bei Malaria kommt es öfters zu Anfällen von Hämoglobinurie (Schwarzwasserfieber), mit oder ohne Chinintherapie.

Alsdann entstehen oft sehr hochgradige Anämien. Im Blute sind ausgelaugte hämoglobinarme Erythrocyten häufig. BASTIANELLI konstatierte das Vorhandensein einer Leukocytose; PLEHN fand dieselbe nur schwach oder fehlend.

Literatur über Blutbefunde bei Malaria.

ALDEHOFF, Prag. m. W. 1891. — BASTIANELLI e BIGNAMI, Riforma med. 1890. Nr. 251. — BIGNAMI e DIONISI, 11. intern. Kongreß. Rom 1894. — BILLET, 13. intern. Kongreß, Paris 1900 u. Soc. de biol. 1905. S. 539. — BILLINGS, Johns Hopkins Hosp. Bull. 1894. S. 89. — BOECKMANN, D. Arch. f. kl. M. 1881. Bd. 29 — BUSHNELL, Clinical Journ. 1903. — CRÉBASSOL, I.-D. Montpellier 1904. — DA COSTA, Lehrbuch. — DELANG, Brit. m. J. 1903. 28. III. — DIONISI, Rif. med. 1890. Nr. 258. — DOLEGA, Fortschritte d. Med. 1890. — EWING, New York m. J. 1899. Bd. 69 u. Lehrbuch. FUHRMANN, D. militärärztl. Zeitschr. 1874. Nr. 12. — GRAWITZ, Berl. kl. W. 1892.

Nr. 7 u. Klin. Path. des Blutes. 1906. — JANCSO, D. Arch. f. kl. M. 1897. Bd. 60. — KELSCH, Arch. de phys. 1875. S. 690 u. 1876. S. 490. — KRAUSS, Americ. J. 1904. 30. 7. u. 22. 10. — MANNABERG, Nothnagelsche Sammlung. — MAURER, Centralblatt f. Bakt. 1900. Bd. 28. — PLEHN, Deutsch. m. W. 1895. Nr. 25; Beiträge z. Kenntnis d. trop. Malaria. Berlin 1896; Deutsch. m. W. 1899. Nr. 28. — POECH, Zeitschr. f. Hygiene u. Infekt.-Kr. 1903. Bd. 42. — ROGERS, Brit. m. J. 1902. 5. 4. u. Lancet 1903, 30. V. — SCHELLONG, Die Malariakrankheiten. Berlin 1890. — SCHINDLER, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 54. 1904. — SCHÜFFNER, D. Arch. f. kl. M. 1899. Bd. 64 u. 1901. Bd. 71. — STEPHEN and CHRISTOPHERS, R. Soc. Malaria commetee reports. 1901. — TÜRK, Infektionskrankheiten. Wien 1898. — VINCENT, Ann. Institut Pasteur. 1897. S. 890. — ZAPPERT, Zeitschr. f. kl. M. 1893. Bd. 23. — ZERI, Riforma med. 1904. Nr. 34.

HELMINTHIASIS.

Die morphologischen Blutbefunde bei allen Formen der Helminthiasis sind durch die reichliche Zahl eosinophiler Zellen miteinander verbunden. Die Vermehrung ist gewöhnlich so deutlich, daß sie mich wiederholt zuerst auf die Anwesenheit von Eingeweidewürmern hingelenkt hat. Nur unter seltenen Umständen vermißt man eine Steigerung der acidophilen Zellen, und zwar bei Echinokokkus, sofern es sich um völlige Vereiterung handelt; sodann in jenen Fällen, in denen eine enorm hochgradige, das Leben bedrohende Anämie vorhanden ist. Bei der schweren Läsion der blutbildenden Organe verschwindet als Zeichen der Markinsuffizienz jede biologische Reaktion, auch wenn vorher die Eos. sehr zahlreich gewesen waren. Mithin tritt Eosinophilie nur ein, wenn die zellbildenden Organe auf den Reiz reagieren können.

Anämien als ungleich schwerere Anzeichen der Helminthiasis treten nur in der Minderzahl der Fälle auf, und es ist noch keineswegs klar, welche speziellen Momente hier hinzukommen müssen (siehe perniziöse Anämie durch Botriocephalus, S. 255).

I. Ankylostomum duodenale.

Dieser Parasit wirkt im wesentlichen nur als Blutsauger. Zwar sind von verschiedenen Autoren Angaben über die Entstehung von Toxinen gemacht worden, allein dabei handelt es sich nicht um wissenschaftlich gesicherte Tatsachen.

Ankylostomum erzeugt zunächst starke Eosinophilie und Leukocytose. So stieg die Zahl der acidophilen Zellen bei den Einreibungen der Larven durch die Haut in den Versuchen von BRUNS und MÜLLER schon nach 6—8 Tagen, erreichte von dem Initialwert ½—1% aus in 3 Wochen 5%, in 4 Wochen 10%, in 5 Wochen 25%. BLOCH fand bei einem Neger

40% Eos. BUCKLERS, zit. bei OPIE, gibt 53,6% Eos. bei 20 600 L. an. BOYCOTT erzielte durch Einreiben der Larven am Arm in 50 Tagen eine Eosinophilie bis 50%. Die Untersuchungen von BRUNS, LIEFMANN und MÄCKEL an 500 Patienten ergaben oft Werte bis 15%, selten bis 20%. 92,1% der Kranken hatten über 5%, 86,8% über 7% Eos.

Allgemein konstatiert ist die Tatsache, daß bei schwerer Anämie infolge Versagens der Knochenmarkstätigkeit die Zahl der Acidophilen bedeutend sinkt oder ganz verschwindet. So bot ein Patient von LIERMBERGER bei 18% Hgl. nur 3,2%, bei 58% aber 33,7% Eos. Mehrfach sind auch eos. Myelocyten getroffen worden.

Die Anämie tritt nur bei größerer Zahl von Ankylostomen ein, kann aber enorm schwer und schließlich tödlich werden. Von ganz besonderer prinzipieller Bedeutung ist die Tatsache, daß auch nicht in einem einzigen Falle das Blutbild der BIERMERschen Anämie entsteht, auch nicht in den extremsten Fällen. Stets ist der F.-I. bedeutend unter 1,0, und zwar ohne jede Ausnahme. Schon LICHTHEIM hob hervor, daß A.-Anämie sich leicht von perniziöser abgrenzen lasse. ROSENQVIST, SCHAUMAN sprechen sich in gleichem Sinne aus, und LIERMBERGER betont die „kardinale Verschiedenheit“. Von Hämosiderosis der Organe ist bei Ankylostomum keine Rede. Die Leber enthält sogar viel weniger Eisen, bis unter ein Drittel des normalen.

Das Hämoglobin kann sehr tief sinken, bis 18% (LIERMBERGER), die roten Blutkörperchen bis 1 450 000. Der F.-I. schwankt bei diesem Autor zwischen 0,5 und 0,7, bei ZAPPERT zwischen 0,62 und 0,35!! Und da wagt man, diese Art der Blutarmut als Paradigma für die Entstehung von perniziösen Anämien hinzustellen! Welch eigentümliche Vorstellungen von BIERMERscher Anämie müssen solche Autoren haben!

Literatur über Blutbefunde bei Ankylostomiasis.

BRUNS, LIEFMANN u. MÄCKEL, Münch. m. W. 1905. S. 253. — BUCKLERS, ib. 1894. — BLOCH, Deutsch. m. W. 1903. Nr. 29. — BRUNS u. MÜLLER, Münch. m. W. 1905. S. 1484. — BOYCOTT, Journal of hygiene. 1904 u. 1905. — GRAWITZ, Deutsch. m. W. 1901. Nr. 52. — HONORÉ, Ref. Fol. haem. 1904. S. 783; La sem. méd. 1905. S. 476. — HYNEK, Ref. Fol. haem. 1905. S. 374. — KAUTSKY, Zeitschr. f. kl. M. 1904. Bd. 52. — LEICHTENSTERN, Deutsch. m. W. 1899. — LIERMBERGER, Berl. kl. W. 1905. S. 387. — MENCKE, Zeitschr. f. kl. M. 1883. Bd. 16. — MÜLLER u. RIEDER, D. Arch. f. kl. M. Bd. 48. — OPIE, Americ. J. 1904. S. 477. — ROSENQVIST, Zeitschr. f. kl. M. 1903. Bd. 49. — SCHAUMAN, Volkm. kl. Vortr. N. F. Nr. 287. 1900. — STOCKMANN, Brit. m. J. 1903. 25. 7. — TARCHETTI, Clinic. med. ital. 1904. Nr. 6. — ZAPPERT, Zeitschr. f. kl. M. 1893. Bd. 23. — ZINN u. JACOBY, Berl. kl. W. 1896. Nr. 36.

II. Botriocephalus latus.

Viele Patienten, die Botriocephalus in ihrem Darme besitzen, werden absolut nicht anämisch, und das einzige Zeichen, das doch auf einen gewissen Einfluß des Parasiten auf den Körper hinweist, besteht in der ansehnlichen Eosinophilie. Eigene Beobachtungen ergeben Werte bis 560 Eos.

Viel genauer studiert als die Eosinophilie sind aber jene schweren Anämien, die bei Anwesenheit von B. entstehen. Höchstwahrscheinlich kommen diese hochgradigen Formen der Blutarmut dadurch zustande, daß toxische Stoffe des Bandwurmes resorbiert werden, wohl dann besonders, wenn der Parasit krank ist, abstirbt und in Verwesung übergeht. Wiederholt hat man bei Trägern von Botriocephalus beobachtet, daß eine schwere Anämie dann entsteht, wenn keine Proglottiden mehr abgehen, und mehrfach sind in solchen Fällen zwar noch Eier gefunden, aber vom Bandwurm ist selbst bei der Sektion nichts mehr entdeckt worden. Unzweifelhaft war er völlig resorbiert worden.

Die entstehende Anämie ist eine typisch perniziöse in allen Fällen. Wie wir bereits früher dargestellt haben, weicht weder das klinische, noch das hämatologische Bild auch nur in der kleinsten Einzelheit von den kryptogenetischen perniziösen Anämien ab.

Auch die Verhältnisse der Leukocyten entsprechen völlig denjenigen bei der Biermerschen Krankheit.

Ich kann deshalb vollkommen auf das früher Gesagte verweisen. Wie bei der Biermerschen Anämie ist auch die Rückenmarksaffektion (Lichtheim, Minnich) gefunden, desgleichen die Achylia gastrica, die Rosenqvist noch nach Jahren, trotz völliger Heilung, nachweisen konnte. Dieser Autor konstatierte auch den toxogenen Eiweißzerfall, der periodisch vorhanden ist.

In bezug auf den Verlauf gibt es auch hier akute Formen mit schwerer hämorrhagischer Diathese (eig. B.), in denen das Knochenmark aplastisch (fetthaltig, nicht rot) ist.

Das Fehlen der Eosinophilie im Blute bei B.-Anämie findet völlige Parallelen mit der gleichen Erscheinung bei Ankylostomum, und ist unzweifelhaft als Insuffizienzerscheinung des Knochenmarkes zu deuten. In diesem Organe können granulierte Zellen direkt spärlich sein und dominierend Myeloblasten gefunden werden.

Interessant ist die äußerst rapid fortschreitende Heilung der Anämie nach Abtreibung der Helminthen. Rosenqvist beobachtete, daß selbst schwere Tuberkulose die rasche Erzielung eines normalen Blutbefundes nicht aufhielt. Dagegen verzeichnet Jawein eine Erkrankung, bei der nach Abgang eines verwesten Bandwurmes die Anämie noch einen Monat lang beständig zunahm; alsdann aber ein plötzlicher Umschwung (bei 11%

Hgl. u. 575 000 R.) so rapide Besserung brachte, daß drei Tage später der Kranke schon herumging. Auch ROSENQVIST erwähnt, daß 1—2 Wochen nach der Abtreibung die Anämie noch schlimmer werden könne, aber die Besserung dann wie mit einem Schlage eintrete.

Den Zusammenhang zwischen Botriocephalus und der schweren Anämie entdeckte zuerst der pathologische Anatom ALBRECHT, sodann BOTKIN 1883 und nachher REYHER und RUNEBERG. Experimentell gelingt es, durch Glycerinextrakte schwere Anämien bei Hunden (SCHAUMAN und TALLQVIST) und bei Katzen (SCHMAUCH) mit Megaloblasten zu erzielen; aber in den bisherigen Versuchen ist das Hämoglobin tiefer gesunken als die Zahl der roten Blutkörperchen.

Literatur über Botriocephalusanämie.

ASKANAZY, Zeitschr. f. kl. M. 1895. Bd. 27. — BABES, Virch. Arch. Bd. 141. — BARD, Semaine méd. 1902. Nr. 30. — BOTKIN, Kl. Vorlesungen. St. Petersburg. 1885. — DEHIO, Petersb. m. W. 1891. Nr. 1 u. Disk. zu BIRCH-HIRSCHFELD, Kongr. f. inn. M. 1892. — EWALD, Berl. kl. W. 1896. Nr. 10. — FEDOROFF, I.-D. Paris 1902. HOFFMANN, Vorlesungen über allg. Therapie. 1885. — HOLST, Petersb. m. W. 1886. Nr. 41. — JAWEIN, Berl. kl. W. 1901. Nr. 35. — ISAAC u. VAN DER VELDEN, Deutsch. m. W. 1904. Nr. 27 .— KRANTZ, I.-D. Zürich 1906. — LICHTHEIM, Berl. kl. W. 1890 u. Kongr. f. inn. M. 1887. — MEYER, Med. News 1905. 8. Apr. — MINNICH, Zeitschr. f. kl. M. 1892. Bd. 21 u. 22. — FR. MÜLLER, Char.-Ann. 1889. Bd. 14. — ORLOWSKY, Ref. Fol. haem. 1904. S. 27. — PODWISSOTZKY, Jahrb. f. Kinderh. 1889. Bd. 29. — REYHER, Deutsch. Arch. f. kl. M. 1886. Bd. 39. — ROSENQVIST, Zeitschr. f. kl. M. 1903. Bd. 49 u. Berl. kl. W. 1901. Nr. 25. — RUNEBERG, D. Arch. f. kl. M. Bd. 41. — SCHAPIRO, Wratsch 1887; Zeitschr. f. kl. M. 1888. Bd. 13. — SCHAUMAN, Die Botriocephalusanämie. Berlin 1894. — SCHAUMAN, u. TALLQVIST, Deutsch. m. W. 1898. Nr. 20. — SCHMAUCH, Virch. Arch. Bd. 156. — THOMPSON, Med. News. 1905. 8. 4. — TÖRNELL, Hygiea 1903. Nr. 8. — WILTSCHUR, D. m. W. 1893. Nr. 30. — WINIARSKI, I.-D. Dorpat 1892. — ZINN, D. med. W. 1903. Nr. 15.

III. Tänien.

Bei den Patienten mit Bandwürmern ist Eosinophilie beträchtlichen Grades wohl ein nahezu regelmäßiges Vorkommnis, so lange es nicht zu schwerer Anämie kommt. Eine solche hat den vollen Charakter der BIERMERschen Krankheit, ist indessen hier ganz außerordentlich selten beobachtet worden, und es liegen nur die Angaben von FRIEDELDIJ, BECKER, RECKZEH, DIRKSEN vor. Den Fall BECKERS habe ich selbst gesehen, außerdem eine überaus interessante Erkrankung bei einem 10jährigen Mädchen der Züricher med. Poliklinik. Hier nahm die Anämie selbst nach Abtreibung des Wurmes noch einen Monat lang zu und führte zu einem desolaten Zustand.

Plötzlich Umschwung, rapid fortschreitende Genesung und Dauerheilung (bisher 4½ Jahre) ohne Rezidiv.

Literatur: Becker, Deutsch. m. W. 1900. Nr. 35. — Friedeldij, Ref. Jahrb. f. Kinderh. Bd. 43. 1896. — Dirksen, Deutsch. m. W. 1903. Nr. 39. S. 706 (keine genauen Zählungen). — Reckzeh, Berl. kl. W. 1902. 21. 7.

IV. Trichocephalus dispar.

Bei Anwesenheit von Trichocephalen habe ich gleichfalls wiederholt beträchtliche Eosinophilie gefunden. French und Boycott bestreiten zwar dieses Vorkommnis, und trafen in 27 Fällen im Durchschnitt nur 2,1% Eos. Dies rührt aber wohl sicher davon her, daß die Zahl der Helminthen eine geringe gewesen ist.

Auch hier hat man sehr schwere und tödliche Anämien beobachtet. Nach Askanazy ist Trichocephalus ein Blutsauger; doch kommt wohl noch ein toxisches Moment bei der Erzeugung der Anämie in Frage. Ein solches ist schon durch die Eosinophilie bewiesen und würde durch den perniziös-anämischen Typus der Blutarmut überaus wahrscheinlich. Übrigens sind auch blutige Durchfälle und Geschwüre im Darm beobachtet worden.

Theodor gibt leider keine Zahlenwerte der Anämie und verzeichnet lediglich das Fehlen einer Leukocytose. Auffällig ist die enorme Zahl der Erythroblasten (bis 2, 4 und 8,5% der Erythrocyten).

In der Beobachtung von Sandler bestand hämorrhagische Diathese Hämogl. 28, zuletzt 20%, R. 1 200 000, zuletzt 690 000; Leukocyten 30 600, zuletzt 14 000. Hier fehlten Erythroblasten und die Zahl der weißen Blutzellen ist sehr auffällig. Eine Sektion liegt nicht vor.

Die Fälle von Becker ergeben das Bild sekundärer Anämie, z. B. Hämogl. 25%, R. 2 850 000, also sehr niedrigen F.-I. und eher etwas hohe Leukocytenzahl, 8700, ziemlich viel Normoblasten, keine Megaloblasten. Moosbrugger gibt keine genauen Blutbefunde.

Aus den bisherigen Beobachtungen ist mithin das Vorkommen des perniziös-anämischen Blutbildes nicht sicher festgestellt, sondern nur die Existenz einer schweren sekundären Anämie.

Literatur: Askanazy, Deutsch. Arch. f. kl. M. 1896. Bd. 57. — Becker, Deutsch. m. W. 1902. Nr. 26. — Moosbrugger, Münch. m. W. 1895. Nr. 47. — Sandler, Deutsch. m. W. 1905. S. 95. — Theodor. Arch. f. Kinderh. 1900. Bd. 28.

V. Ascaris lumbricoides und Oxyuris vermicularis.

Demme (Bericht des Jennerschen Kinderspitales, Bern 1890, S. 31) traf bei tödlichen Anämien im Kindesalter ganze Nester von Ascariden im Darm.

Freilich müßte durch neue Beobachtungen der Zusammenhang zwischen Anämie und dem Parasiten bewiesen werden.

Bei Ascaris wie Oxyuris konnte ich mehrfach Eosinophilie nachweisen, die mit Abtreibung der Würmer verschwand. BUCKLERS (Münch. m. W. 1894. Nr. 2) konstatierte 16% Eos. bei Oxyuren, 19% bei Ascariden. Gewöhnlich sind die Werte indessen niedriger, und vereinzelt fehlt Eosinophilie.

VI. Anguillula stercoralis und intestinalis.

In geringer Zahl vorhanden scheinen diese Helminthen lediglich Anämie zu erzeugen. Erst bei großer Menge werden sie gefährlich und können durch schwere Durchfälle (Cochinchinadiarrhoen) und Anämie zum Tode führen.

BUCKLERS beobachtete 13½% Eos. bei Anguilluladiarrhoe.

VII. Distomum haematobium. Bilharzia.

Der Wurm lebt in den Venen des Pfortadergebietes. Es entstehen Affektionen der Harnwege mit Hämaturie, Dysenterie und schwere Kachexie.

Die Anämie hat den Typus einer sekundären, indem Megalocyten fehlen und die Abnahme der roten Blutkörperchen eine geringe, diejenige des Hämoglobins eine starke ist, nach KAUTSKY bis 45%. Die Zunahme eosinophiler Zellen ist eine außerordentliche (BALFOUR, KAUTSKY, DOUGLAS and HARDY), und beträgt gewöhnlich 10—20%. Indessen hat KAUTSKY auch 39%, 40% und 53% Eosinophiler entdeckt. Bei derartig hochgradigen Vermehrungen bestehen direkt eosinophile Leukocytosen (16 600 Leukocyten, davon 8800 Eos.).

Die Zahl der mononucleären Elemente ist hoch; doch betreffen die Fälle von KAUTSKY Kinder.

Auch im Urinsediment können zahlreiche Eos. vorkommen.

Literatur: BALFOUR, Lancet 1903. — COLES, Brit. m. J. 1902. 10. V. — DOUGLAS and HARDY, Lancet 1903. 10. X. — KAUTSKY, Wien. kl. R. 1903. Nr. 36 u. Zeitschr. f. kl. M. 1904. S. 192.

VIII. Filaria sanguinis.

Eosinophilie ist von vielen Autoren erwähnt, zumeist 4—8%. REMLINGER berichtet sogar von 70% Eos. Die Vermehrung der Acidophilen ist stärker in der Nacht, wenn die Parasiten im Blute kreisen.

Öfters besteht leichte Leukocytose und Vermehrung der großen Mononucleären und Lymphocyten.

Literatur: Billet, Soc. de biol. 1906. S. 891. — Coles, Brit. m. J. 1902. 10. X. — Gulland, Brit. m. J. 1902. 5. 4. — Labbé et Bernard, Soc. de biol. 1902. 20. 12. — Remlinger, Soc. de biol. 1902. 18. X. — Sicard et Blais, Soc. de biol. 1902. 6. 12. — Vaquez et Clerc, Soc. de biol. 1902. 18. 10. u. Arch. de méd. exp. 1905. Nr. 2.

IX. Trichinosis.

Die Eosinophilie der Trichinosis gehört diagnostisch zu den wichtigsten Erscheinungen der Krankheit und hat die früher so außerordentlich schwierige Differentialdiagnose gegenüber Typhus spielend leicht gemacht.

Zuerst ist die Eosinophilie von Brown, dann von anderen Amerikanern beobachtet worden. In Deutschland beobachtete Schleip, daß von 60 Fällen der Homburger Epidemie nur 3 keine absolute Vermehrung der Eos. aufwiesen (wohl leichte oder abklingende Infektionen). 56 hatten 10—60% Eosinophile. Opie und Gulland trafen 68%, Kerr gar 86% Eos.

Leichte Fälle haben geringere Vermehrung, schwere dagegen hochgradige Zunahme. Vor dem Tod erfolgt aber ein rapider Absturz, so daß wir hier den gleichen biologischen Phänomenen gegenüberstehen wie bei den Neutrophilen in den schweren Perityphlitisaffektionen.

Recht oft wird Leukocytose, 15—30 000, beobachtet, die zumeist durch die enorme absolute Vermehrung der Acidophilen bedingt ist. Öfters nehmen daran auch die Neutrophilen teil, während diese Zellen in den Erkrankungen ohne Leukocytose nicht selten vermindert sind.

Bei der Besserung zeigt sich eine absolute Vermehrung der Übergangsformen und der Lymphocyten, und eine ungeheuere Zunahme der Blutplättchen.

Die Eosinophilie ist schon ein klinisches Frühsymptom.

In den Organen finden sich eosinophile Herde in den myositischen Entzündungen, oft von außerordentlicher Ausdehnung; dabei handelt es sich ausschließlich um polymorphkernige Zellen, die durch Chemotaxis aus dem Knochenmark hergelockt sind. Lokale Genese ist für den Menschen bisher unbewiesen. Im Knochenmark traf Opie massenhaft eosinophile Myelocyten und ausschließlich hier Mitosen. Die Vermehrung war so enorm, daß die neutrophilen Elemente geradezu zurücktraten. Die Ausscheidung der Eos. erfolgt in die Bronchen. In der Mucosa trifft man massenhaft auswandernde Zellen.

Besonders interessant sind auch die experimentellen Forschungen über Trichinosis, die wir besonders Opie und Stäubli verdanken. Nach dem letzten Autor beginnt beim infizierten Meerschweinchen die Eosinophilie frühestens am 8. Tage als Reaktion auf die im Blute kreisenden Embryonen. In den folgenden Tagen nimmt die Zahl der Leukocyten und besonders der Eosinophilen stark zu. Nach Opie wird das Maxi-

mum in 3—4 Wochen erreicht, wenn die größte Zahl der Embryonen kreist.

Opie und Stäubli konstatierten beide bei letalen Infektionen Fehlen der Eosinophilie oder rapiden Absturz bis 0,3% und 0 vor dem Tode. Stäubli fand auch den Lymphocytensturz prognostisch ungünstig.

Literatur über Blutbefunde bei Trichinosis.

Atkinson, Philad. med. J. 1899. S. 1243. — Blumer u. Neumann, Americ. J. 1900. — Bloch, Deutsch. m. W. 1903. Nr. 29. — Brown, Journ. of. exp. med. 1898. Vol. III. S. 315; Johns Hop. Hosp. R. 1897. April. — Cabot, Lehrbuch. — Calamida, Centrabl. f. Bakt. u. Par. 1901. Bd. 30. — Cheney, Americ. Med. 1903. — Da Costa, Lehrbuch. — Gordinier, New York med. Rec. 1900. 20. 10; Med. News. 1900. 22. 12. — Gwyn, Centralbl. f. Bakt. 1899. S. 746. — Howard, Philad. med. J. 1899. S. 1243. — Kerr, Philad. m. Journ. 1900. 25. 8. — Mc Crae, Americ. Journ. 1902. VII. — Opie, Trans. Assoc. Am. Phys. 1903. Bd. 18; Americ. J. 1904. S. 217. 477. 988. — Schleip, Naturf.-Vers. Kassel 1903 u. Deutsch. Arch. f. kl. M. 1904. Bd. 80. — Stäubli, Münch. m. W. 1905. Nr. 24; Deutsch. Arch. f. kl. M. 1905. Bd. 85; Vierteljahresschr. d. Naturf.-Ges. Zürich 1905. — Stransky, Prag. m. W. 1897. S. 597. — Thayer, Lancet 1897. S. 787.

X. *Echinokokkus.*

Bei Echinokokkus ist das Vorhandensein beträchtlicher Eosinophilie in einer großen Zahl von Fällen sichergestellt und ein Fehlen derselben jedenfalls nur ganz selten. Mithin ist die Blutuntersuchung für die Differentialdiagnose von bedeutendem Wert.

Hohe Werte der Eos. traf Sabrazès, 11,8, 17% und bis 1584 in absoluten Zahlen. Memmi 7—20%, Seeligmann und Dudgeon 57%, Ramsay als höchste Zahl unter 9 Fällen 28%. Dévé stellte in 17 Fällen stets lokale und Bluteosinophilie fest; auch Tuffier fand die Reaktion konstant.

Gefehlt hat eine Vermehrung bisher nur in je einer Beobachtung von Bezançon et Weil und Gouroud, und in 3 Fällen von Bloch. Die Ursache dieser Abweichung von der Regel ist aus den Publikationen nicht ersichtbar.

Mitunter ist auch eine leichte Leukocytose bei Echinokokkus gefunden worden.

Literatur über Blutbefunde bei Echinokokkus.

Achard et Clerc, zit. b. Bezançon et Labbé, Lehrbuch. — Achard et Laubry, Soc. de biol. 1901. — Bezançon et Weil, siehe Bezançon et Labbé, Lehrbuch. — Bloch, D. m. W. 1903. Nr. 29. — Dargein et Tribondeau, Soc. de biol. 1901. 16. 11. — Dévé, Soc. de biol. 1905. 1. 7. — Gouraud, Soc. anat. 1902. I. 10. — Memmi, Ital. Kongr. f. inn. M. Pisa 1901. — Ramsay, Rf. Fol. haem. 1906. S. 626. —

Reich, Beitr. z. kl. Chir. 1904. Bd. 41. — Sabrazès, Rf. Münch. m. W. 1903. S. 553. — Sarbazès et Muratet, Soc. de biol. 1906. 26. 6. — Santucci, Rf. Fol. haem. 1906. S. 628. — Seeligmann and Dudgeon, Lancet 1902. 21. 6. — Tuffier et Milan, Sem. méd. 1901. 26. 6. — Tuffier, Valeur sém. de l'examen du sang en chirurgie. Paris 1904.

Maligne Tumoren.

Der Einfluß maligner Geschwülste auf das Blut ist in der großen Mehrzahl der Fälle überaus deutlich. Dabei fällt die Störung der Erythropoëse wohl stets am auffälligsten in die Augen; indessen ergibt eine genauere Analyse auch in der Bildung der weißen Blutzellen bedeutende Abnormitäten.

Folgende Momente erzeugen **anämische Zustände:**

1. Toxine des malignen Tumors, die einen schädlichen Einfluß auf die Bildung der Erythrocyten im Knochenmark entfalten. Wahrscheinlich ist das die wichtigste Ursache der Anämie; denn öfters fehlen alle im folgenden erwähnten Gründe, und findet sich selbst bei kleinem und nicht zerfallenem Carcinom eine hochgradige Blutarmut.

2. Blutungen, durch Zerfall des Tumors und Arrosion von Gefäßen.

3. Sekundärinfektionen, die durch putriden und jauchigen Zerfall begünstigt werden.

4. Direkte Zerstörung der Organe der Erythropoëse, indem die malignen Geschwülste Metastasen ins Knochenmark setzen.

Eine gewisse Anämie tritt bei der großen Mehrzahl aller Erkrankungen mit malignen Tumoren auf, und häufig ist der Grad der Blutarmut ein sehr beträchtlicher, mitunter ein enormer.

Indessen gibt es doch auch Beobachtungen, in denen selbst während des ganzen Verlaufes eine Verminderung der R. sich nicht oder doch sehr spät ausbildet.

So traf Cabot unter 72 Magencarcinomen 34mal mehr als 4 000 000 R. und 19mal mehr als 5 000 000. Bei einem Rectumcarcinom mit großen Lebermetastasen fand ich 5 500 000 Rote und 85% Hgl. Allein auch in diesen Fällen handelte es sich doch wenigstens um eine Abnahme des Hämoglobins, die nahezu gar nie gefehlt hat. Am meisten wird eine Verschlechterung der Blutmischung vermißt bei Ösophaguscarcinomen, in denen die Aufnahme von Flüssigkeit stark behindert ist. Noorden fand z. B. bei Ösophaguscarcinom Trockenrückstände von 26,5 und 27,3% (normal 21—22%). Hier verdeckt die Eindickung des Blutes infolge ungenügender Wasseraufnahme die tatsächlich bestehende Anämie. Es liegt eine Oligämie vor (Leichtenstern, Noorden, Patrigeon). Auch bei Dyspnoë infolge von Larynxcarcinom traf Labbé hohe Erythrocytenwerte.

Die Art der Anämie bei Carcinom ist nahezu stets eine sekundäre, mit weitaus stärkerer Verminderung des Hämoglobins gegenüber der Zahl der roten Blutkörperchen, und diese Verhältnisse bleiben selbst in extremsten Graden der Blutarmut deutlich. Es ist daher charakteristisch, daß die Erythrocyten sehr blaß aussehen und embryonaler Typus der Blutbildung fehlt. Häufig kann man Hgl.-Werte bis 20%, aber dabei R.-Zahlen über 2 000 000 antreffen. Noch tiefer geht die Anämie in folgenden Beobachtungen: Eigene Beobachtung: Klinisch latentes Magencarcinom, 50jähriger Mann. Hgl. 12%, R. 1 020 000, L. 14 200. Tod ein halbes Jahr später. Eigene Beobachtung, 62jähriger Mann, Magencarcinom latent bis zur Sektion. Hgl. 10%, R. 840 000, L. 10 000. Tod 3 Tage später. In beiden Fällen keine Spur des embryonalen Typus der Erythropoëse. Hayem, Pyloruscarcinom, R. 888 000, F.-I. 0,45, also Hgl. ca. 8%.

Indessen gibt es doch auch Carcinomerkrankungen, in denen sogar recht zahlreich Megalocyten auftauchen, Megaloblasten neben zahlreichen Normoblasten nicht vermißt werden, und der Färbeindex 1,0 sich nähert oder sogar noch höher ausfällt. Die Annäherung des Blutbildes an perniziöse Anämie ist hier hochgradig, und die meisten Autoren sprechen sogar von Identität. Indessen sind diese Fälle stets sehr leicht 1. durch starke Leukocytose mit zahlreichen Myelocyten und Myeloblasten; 2. durch andauernd ganz ungewöhnlich hohe Zahl der Erythroblasten; 3. durch Überwiegen der Normoblasten über die Megaloblasten scharf abzugrenzen und in ihrer Besonderheit zu erkennen. Es handelt sich nämlich ausnahmslos um sekundäre Carcinosis des Knochenmarkes, wodurch das ganz abnorme Blutbild geschaffen wird. Wer mit diesen Bildern nur einigermaßen vertraut ist, wird sofort die perniziöse Anämie ausschließen und Carcinosis diagnostizieren. In eigener Beobachtung stellte ich sofort die richtige Diagnose, selbst bei klinisch latentem Carcinom, oder einmal sogar lediglich aus der Betrachtung der Blutpräparate.

45jähriger Mann. Seit 3 Monaten „Ischias". Abmagerung, unbestimmte, aber auch lokalisierte Knochenschmerzen, Dyspepsie, Blässe, Fieber, Leber vergrößert. Zuletzt zunehmende Abmagerung und Blässe und Knochenschmerzen. Bisherige Diagnosen: Lebercirrhose, Spondylitis tuberculosa, Ulcus ventriculi (zuletzt Blut erbrochen), Perniziöse Anämie.

Befund: Große Leber, etwas Ascites, Knochenschmerzen, Abmagerung. Hgl. 46%, R. 2 168 000, L. 6000, Normobl. 255, Megalobl. 45, Myelocyten 10%, F.-I. 1,06, öfters Megalocyten.

Hierher gehören die Beobachtungen von Braun, Frese, Kast, Hirschfeld, Epstein, Kurpjuweit, Houston, Bloch (Spindelzellensarkom), Schleip, Arneth, Rotky, Sailer und Taylor, bei denen ja öfters an Biermersche Anämie gedacht worden ist, in denen aber die Blutbefunde, trotz embryonalen Typus der Erythropoëse, ganz wie oben die geschilderten

so stark abweichen, daß man BIERMERsche Krankheit sofort ausschalten kann.

Zu berücksichtigen ist freilich das Vorkommen ähnlicher Blutbilder unter anderen Umständen; siehe S. 278 u. 351.

Es wäre natürlich gut denkbar, daß einige kleine Carcinommetastasen im Knochenmark zu dem typischen Bild der sekundären Anämie wenige Megalocyten und Megaloblasten hinzufügen. So möchte ich auch einzelne Vorkommnisse der Literatur erklären. Diagnostisch würden gleichwohl keine Schwierigkeiten entstehen, weil stets das Gesamtbild wegleitend sein muß.

Von diesen immerhin sehr seltenen Fällen abgesehen, ist die Carcinomanämie eine ausgesprochen sekundäre, und weicht vom embryonalen Typus der Erythropoëse sehr stark ab.

Der Grad der Blutarmut ist in Frühstadien gewöhnlich noch recht gering. In manchen Fällen freilich bildet gerade die Schwere der Blutveränderung das erste klinische Symptom. Von einem Frühzeichen in bezug auf die Entwicklung des Krebses kann man aber nicht sprechen, selbst dann nicht, wenn bei der Operation oder der Sektion ein relativ kleiner Tumor gefunden wird; denn dadurch ist für die Dauer des Leidens noch kein Anhaltspunkt gewonnen.

Die Schwere der Blutarmut ist bei den klinisch manifesten Erkrankungen gewöhnlich eine mittlere. Zumeist geht die Reduktion der Erythrocyten auf 3—2 Millionen, und diejenige des Hämoglobins auf 40—25%. In Spätstadien fallen die Werte öfters, immerhin doch nur in der kleinen Minderzahl der Erkrankungen bis auf 1 000 000 R. und unter 20% Hämoglobin herab. Als große Seltenheiten sind jene Formen anzusehen, in denen Zahlenwerte unter einer Million erreicht werden, so ENGEL 400 000 und 20 (?) Hgl.; GRAWITZ 500 000 und 780 000; HANOT et GILBERT 600 000; eigene Beobachtung 840 000; HAYEM 888 000; RINCK 900 000 bei 22% Hgl.; ROTKY, Carc. med. oss., zuletzt R. 750 000 und Hgl. 14%; FRESE, Carc. med. oss., zuletzt R. 800 000, Hgl. 13% und (2. Fall) R. 681 000, Hgl. 12%; GROSS, R. 840 000; CABOT verzeichnet unter 72 Fällen nur 4 unter 2 000 000 R. und keinen unter 1 000 000.

Der Ort der Krebslokalisation ist auf die Ausbildung der Anämie von deutlichem Einfluß. Abgesehen von der Metastasenbildung im Knochenmark, führen Magen- und Darmkrebse gewöhnlich zu sehr hochgradiger Blutarmut, sogar in jenen latenten Fällen, die klinisch gar keine andere als anämische Symptome aufweisen (anämische Form des Magencarcinoms: HAYEM, im Gegensatz zu kachektischer).

Die Morphologie der roten Blutkörperchen weist in der Regel sehr schwere Veränderungen auf. Erythroblasten fehlen oft oder sind spärlich, ausgenommen bei den Carcinosen des Knochenmarkes, wo die Zahl

der kernhaltigen Roten eine ganz ungeheuere sein kann und gewöhnlich recht beträchtlich ausfällt.

Normoblasten dominieren stets. Oft ist Karyorhexis der Kerne vorhanden. Polychromasie und basophile Granulation sind recht häufige Erscheinungen. Die Poikilocytose ist stark bei hochgradigen Formen der Blutarmut.

Megalocyten und Megaloblasten sind in der großen Mehrzahl der Fälle nicht vorhanden; bei den schwersten Formen der Anämie können sie vorkommen; direkt häufig erscheinen sie bei Carcinosis medullae ossium.

In der dominierenden Mehrzahl aller Carcinome ist der geringe Hämoglobingehalt des einzelnen roten Blutkörperchens überaus deutlich, und liegen die F.-I. zwischen 0,4 und 0,6, selten erreichen sie 0,3. Hoher Färbeindex bei Carcinom ist wohl stets durch Metastasenbildung im Knochenmark bedingt.

Trotz enormen Tiefstandes der Erythrocytenwerte kann auch bei Carcinom infolge besserer Ernährung, Beseitigung von Stenosen, Aufhören von Blutungen, die Erythrocytenzahl wieder ansteigen und die Anämie sich bessern; so in einer Beobachtung von Hayem. 888 000 am 29. Januar. Anstieg nach Aufhören der Blutungen bis 2 805 500 am 2. März und 2 405 600 am 28. März, 3 Tage vor dem Tode. Derartige Fälle sind jedoch sehr selten. Ich selbst beobachtete den Wiederanstieg von 1 020 000 auf 1 574 000.

Die Zahl der Blutplättchen ist bei Carcinom immer hoch. Nach Hayem bilden nur die letzten Lebenstage eine Ausnahme dieser Regel.

Leukopoëse bei Carcinom.

Erhöhte Werte der Leukocyten gehören zum Bilde der malignen Tumoren; immerhin verläuft eine nicht unbeträchtliche Anzahl von Carcinomfällen dauernd ohne Leukocytose.

Der Ursachen, warum weiße Blutkörperchen in vermehrter Zahl im Blute kreisen, gibt es mehrere. Einmal spielen entschieden toxische Momente dabei mit; dann pflegen besonders die ulcerierten Carcinome infolge von Sekundärinfektion und Bildung von Fäulnistoxinen mit beträchtlicher Vermehrung der Leukocyten zu verlaufen. Besonders starke Leukocytosen werden durch Lokalisation von Metastasen im Knochenmark ausgelöst.

Gerade jene latenten Carcinome mit hochgradiger Anämie pflegen ganz regelmäßig mit hoher oder doch ansehnlicher Vermehrung der weißen Blutkörperchen zu verlaufen. Eine Ausnahme bilden die Endstadien vor dem Tode, in denen die Leukocytose öfters gering wird. Im übrigen kann man starke Schwankungen in den Zahlen beobachten.

Die Vermehrung ist fast immer eine solche der Neutrophilen. Einzelne Autoren berichten zwar auch von starker Zunahme von mononucleären Zellen, besonders in den Fällen von Knochenmarkscarcinom, so SAILER und TAYLOR, 46% Mononucleäre bei 45 000 Leukocyten; BRAUN über 50% von 10 700 Leukocyten.

Hier handelt es sich aber um starke Ausschwemmung von Myeloblasten, wie ich mich in einem Falle mit Sicherheit überzeugen konnte. BEZANÇON und LABBÉ nehmen eine Lymphocytose infolge von Lymphdrüsenreizung an, und stützen sich namentlich auch auf histologische Drüsenstudien. In initialen Fällen dürfte dies vorkommen. Je mehr aber das Carcinom fortgeschritten ist, und je mehr es Lymphdrüsen zerstört hat, desto auffallender ist die bedeutende Reduktion der Lymphocyten, die in allen meinen zahlreichen Beobachtungen hervortritt. Auch TUFFIER et MILIAN, HARTMANN, SILHOL geben eine initiale Lymphocytose an.

Eosinophile Zellen sind vereinzelt vermehrt getroffen worden. Derartige Beobachtungen machte ich besonders in Frühstadien. Histologisch kann man ganze Nester von acidophilen Elementen in der Umgebung von Krebsknoten finden. In den kachektischen Stadien ist eine Verminderung der Eosinophilen im Blute zumeist ausgesprochen.

Myelocyten kommen bei stärkeren Leukocytosen oft vor. Geradezu zahlreich und wegleitend sind sie in den Erkrankungen mit Knochenmarkscarcinosis. So konnte ich einmal 10% neutrophiler Markzellen, KURPJUWEIT 17% entdecken.

DIFFERENTIALDIAGNOSE.

HAYEM hat zuerst besonders betont, wie die schwere Anämie mit sonst unerklärter Leukocytose auf Carcinom hinweise, bereits aber auch schon das Fehlen einer Leukocytenvermehrung hervorgehoben. Tatsächlich gewährt diese Zunahme der weißen Blutkörperchen sehr wichtige Anhaltspunkte neben dem exquisit sekundären Typus der Anämie (geringe Hämoglobinfärbung der einzelnen Zelle, niedriger F.-I., keine Megalocyten). Auch wird man sich erinnern, daß Carcinome nur höchst selten zu R.-Werten unter 1 000 000, und dann sicher nur durch besondere Momente (Blutungen) und oft nur vorübergehend, führen, während bei perniziöser Anämie dieser tiefe Stand der Anämie sehr rasch erreicht und bald überschritten wird.

Weitere Unterschiede geben das Verhalten der Blutplättchen (p. An. sehr wenige, Carcinom reichlich) und die große Neigung der schweren Carcinomanämien zu Thrombosen, während bisher bei perniziöser Anämie eine klinisch manifeste Thrombose nie beobachtet ist.

Durch diesen Befund ist es zumeist spielend leicht, jene anämischen Formen latenter Magencarcinome von perniziöser Anämie abzugrenzen. Vgl. auch S. 260 u. 279.

Bei den seltenen Formen von Carcinomen mit hohem F.-I., vielen Megalocyten und Megaloblasten liegen stets Carcinosen des Knochenmarkes vor, deren Unterscheidung von perniziöser Anämie wiederum sich leicht gestaltet, weil sie mit Leukocytose, zahlreichen Myelocyten, oft vielen Myeloblasten, sehr vielen Normoblasten und weniger zahlreichen Megaloblasten einhergehen.

Viele Autoren sprechen bei jeder schweren Blutarmut von perniziös-anämischem Blutbefund oder von perniziöser Anämie bei Carcinom (z. B. Regnault, Gross, Gärtner, Rinck, Houston, Engel, Sergent et Lemaire, Davidsohn). Analysiert man diese Fälle genauer, so sind sie gewöhnlich sofort durch die ausgesprochen sekundäre Anämie mit niedrigem F.-I. oder durch erhebliche Leukocytose als absolut verschieden vom Blutbild der Biermerschen Krankheit abzutrennen. Nur Unkenntnis des Blutbefundes oder Mißbrauch in der Nomenklatur (jede schwere Anämie sei perniziös) kann zu derartig unrichtigen Bezeichnungen führen.

Die Unterscheidung der Carcinomanämie von anderen sekundären Anämien ist dagegen sehr schwierig und oft hämatologisch nicht möglich.

Speziell das Ulcus ventriculi, ganz besonders die Form mit großem callösen Ulcus, kann, selbst ohne Hämorrhagien, in manchen Fällen zu schwerster Anämie führen. Eigene Beobachtung: 24jährige Magd. Großes callöses Ulcus, Hgl. 30%, R. 3 376 000, L. 12 200, später Hgl. 15% und 12%, L. 12 800, Neutr. 86%, 115 Normoblasten. Sechs Tage später gestorben.

Wenn bei einem Patienten mit länger dauernden Magenbeschwerden einige Tage nach einer Blutung die Hgl.- und R.-Zahlen völlig parallel gesunken sind, so habe ich dies bisher mit Erfolg für Ulcus und gegen Carcinom verwertet. Ein länger bestehendes Carcinom hätte sicher den Hgl.-Wert tiefer herabgedrückt. Dagegen ist dieser diagnostische Satz sicher nicht umkehrbar, und vorhandener niedriger F.-I. also nicht für Carcinom verwertbar, weil ein derartiger Befund den verschiedensten Ursachen zukommt.

Für Ulcusblutung spricht auch rasche und weitgehende Besserung der Anämie.

Früher suchte man aus der Verdauungsleukocytose gewisse Anhaltspunkte zu gewinnen, und deutete deren Fehlen für Carcinom (R. Müller, Schneyer, Nachuntersuchungen von Hassmann, Hartung, Hofmann, Jez, Krokiewicz, Chadbourne, Marchetti, Capps).

Davon ist man wegen großer Inkonstanz der Verdauungsleukocytose bei zahlreichen Erkrankungen wohl mit Recht abgekommen. Außerdem

kommt Verdauungsleukocytose bei Magencarcinom vor, so dreimal auf 37 Fälle von Cabot und zehnmal auf 22 Fälle von Osler und Mc Crae.

Literatur über Blutbefunde bei Carcinom (malignen Tumoren).

Alexandre, I.-D. Paris 1887. — Arneth, Zeitschr. f. kl. M. 1904. Bd. 54. Diagnose u. Therapie der Anämien 1907. — Bezançon et Labbé, Lehrbuch. — Bierfreund, Langenbecks Arch. 1890. Bd. 41. — Bloch, Deutsch. m. W. 1903. Nr. 29. — Braun, Wien. kl. W. 1896. S. 482. — Cabot, Americ. J. 1900 u. Lehrbuch. — Capps, Boston J. 1897. 4. 11. — Daland, Fortschr. d. Med. 1891. Nr. 20. — Davidsohn, Verein f. inn. M. 1905. 5. I. — Dehio, Petersb. m. W. 1891. Nr. 1. — Donati, Giorn. della Acad. di med. di Torino 1901; Ref. Fol. haem. 1904. S. 548. — Dunin Volkmanns kl. Vortr. N. F. Nr. 135. 1895. — Einhorn, I.-D. Berlin 1884. — Eisenlohr, D. Arch. f. kl. M. 1877. Bd. 20 u. 1889. Bd. 45. — Epstein, Zeitschr. f. kl. M. 1896. Bd. 30. — Erben, Zeitschr. f. Heilk. 1905. — Escherich, Berl. kl. W. 1884. S. 145. — Ewing, Lehrbuch. — Frese, D. Arch. f. kl. M. 1900. Bd. 68. — Freund, Wien. m. Bl. 1885. Nr. 9 u. 36; Kongr. f. inn. M. 1889. — Grawitz, D. m. W. 1893. Nr. 51. Lehrbuch. — Haeberlin, Münch. m. W. 1888. Nr. 22. — Halla, Prag. Zeitschr. f. Heilk. 1883. Bd. 4. — Hamel, D. Arch. f. kl. M. 1900. Bd. 67. — Hammerschlag, Zeitschr. f. kl. M. 1892. Bd. 21. — Hartung, Wien. kl. W. 1895. S. 697. — Hayem, Lehrbuch; Arch. génér. de méd. 1904. — Hassmann, Wien. kl. W. 1899. Nr. 27. — Henry, Arch. f. Verd.-Kr. 1898. Bd. 4. — Hirschfeld, Fortschr. d. M. 1901. — Hofmann, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 33. — Houston, Brit. m. J. 1903. 14. 11. — Jaksch, Kongr. f. inn M. 1893 — Jez, Wien. m. W. 1898. S. 653. — Kast, D. Arch. f. kl. M. 1903. Bd. 76. — Krokiewicz, Arch. f. Verd.-Kr. 1900. Bd. 6. — Kurpjuweit, D. Arch. f. kl. M. 1903. Bd. 77; D. m. W. 1903. Nr. 21. — Laache, Anämie. Christiania 1883. — Labbé, Soc. de biol. 1903. I.; Journ. des practiciens. 1902. 31. V. — Lang, Zeitschr. f. kl. M. 1902. Bd. 47. — Laker, Wien. m. W. 1886. Nr. 18. — Leichtenstern, Untersuchungen usw. Leipzig 1878. — Limbeck, Lehrbuch. — Malassez, Progrès méd. Paris 1884. Nr. 28. — Ménétrier et Aubertin, Arch. gén. de méd. 1902. — Moraczewski, Virch. Arch. Bd. 139. — Monisset, Revue de méd. 1891. S. 895. — Mouisset et Tolo, Revue de méd. 1902. Oct. — Muir, Journ. of anat. and phys. 1891. Bd. 25. — Fr. Müller, Zeitschr. f. kl. M. 1889. Bd. 17. — R. Müller, Prag. m. W. 1890. Nr. 17. — Neubert, I.-D. Dorpat 1889. — Noorden, Charité-Ann. 1891. Bd. 16; Pathologie des Stoffwechsels. S. 461. — Oppenheimer, D. m. W. 1889. Nr. 42. — Osler and Mc Crae, New York med. J. Bd. 71. — Osterspey, Berl. kl. W. 1892. S. 271; I.-D. Berlin 1892. — Patrigeon, I.-D. Paris 1877. — Pée, I.-D. Berlin 1890. — Potain, Gaz. des hôp. 1888. Nr. 57. — Regnault, I.-D. Lyon 1904—1905. N. 117. — Reich, Beitr. z. kl. Chir. 1904. Bd. 41 u. 42. — Reinbach, Langenbecks Arch. 1893. Bd. 46. S. 486. — Reinert, Zählung der roten Blutkörperchen. 1891. — Rencki, Arch. f. Verd.-Kr. 1901. Bd. 7. — Rieder, Leukocytose 1892. — Rindfleisch, Verhandlgn. d. phys. med. Ges. Würzburg 1905. Bd. 37. — Rotky, Prag. m. W. 1906. Nr. 3. — Sailor and Taylor, Intern. med. Mag. Bd. 6. S. 404. — Schaper, I.-D. Göttingen 1891. — Schneider, I.-D. Berlin 1888. — Schleip, Zeitschr. f. kl. M. 1906. Bd. 59. — Schneyer, Zeitschr. f. kl. M. Bd. 27. — Schur u. Löwy, Zeitschr. f. kl. M. 1900. Bd. 40. S. 412. — Silhol, Revue de chirurgie. 1901. VI. 1903. S. 1634. — Sörensen, Kopenhagen 1876. — Soupault et Labbé, Revue de méd. 1900. 10. II. — Strauer, I.-D. Greifswald 1893. — Strauss u. Rohnstein, Anämien. Berlin 1901. — Tuffier et Milan,

Assoc. franç. de chirurgie. 1901. Okt.; Soc. anat. 1902. Okt. — VAQUEZ et LAUBRY. Presse méd. 1903. 6. V. — VILLEBRUN, I.-D. Paris 1904. — WOLOWNIK, Zeitschr. f. kl. M. 1905. Bd. 56.

Vergiftungen und Blutgifte.

Eine große Zahl chemischer Substanzen hat so ausgesprochene Einwirkungen auf die roten Blutkörperchen und die Erythrocytenbildung, daß man von eigentlichen Blutgiften spricht. Die Wirkung dieser Körper ist eine verschiedene, und man kann etwa folgende Gruppen auseinanderhalten, obwohl mehrfach der Einfluß der giftigen Stoffe gleichzeitig nach verschiedenen Richtungen sich äußert, und bei Tieren z. B. bald nach der einen, bald nach der anderen Seite ausfällt:

I. Globulicide Gifte.

Die Lebensdauer der Erythrocyten wird abgekürzt. Die Zellen gehen an den physiologischen Stätten des Blutunterganges zugrunde, und als Beweis für den massenhaften Zerfall findet man große Mengen Schlackeneisen (Hämosiderosis). In der Blutbahn selbst sind die roten Blutkörperchen nicht zerstört worden und haben keine uns heute darstellbaren Veränderungen erlitten. In anderen Fällen kann man zwar veränderte Erythrocyten im Kreislauf beobachten; allein diese Alterationen, wie Poikilocytose, Polychromasie, basophile Granulation, sind nicht direkte Äußerungen der Gifte, so wenig als die dabei oft zahlreich auftauchenden Normoblasten. Vielmehr handelt es sich um **indirekte Giftwirkungen,** und gewöhnlich, wenigstens bei der Polychromasie und namentlich der basophilen Granulation, um jugendliche Elemente infolge von Knochenmarksalterationen.

Manche Autoren sehen zwar gerade in diesen morphologischen Veränderungen den eigentlichen direkten Gifteinfluß, und GRAWITZ zieht aus dieser Auffassung die weitgehendsten Konsequenzen. Dies ist sicherlich irrig, wie früher, S. 90ff., eingehend dargestellt ist, und wie durch das massenhafte Vorkommen basophiler Granulation im embryonalen Blute (neue eig. B.) bewiesen wird. Am weitesten geht in der Auffassung einer direkten Giftbeeinflussung der roten Blutkörperchen bei der basophilen Granulation KEIL in einer unter KOBERT gemachten Arbeit, indem er in den Körnchen beim Saturnismus gar eine Bleiverbindung erkennen will!! Da muß man wirklich fragen, welches schwere Gift denn bei gesunden Embryonen über die Hälfte der Zellen direkt zur Degeneration bringt!

Ich vertrete daher die Ansicht, daß in solchen Auffassungen schwere Irrtümer liegen und wirkliche toxische Veränderungen an den Zellen noch

nicht nachgewiesen sind. Nur die Poikilocytose und die frühzeitige Stechapfelbildung möchte ich als sichere Zeichen der Degeneration gelten lassen, wobei freilich der Grund der Degeneration schon in einer schlechten Erythropoëse im Knochenmark liegen kann.

Im Sinne globulicider Giftwirkung äußern sich vor allem die Toxine der Infektionskrankheiten, die Giftstoffe maligner Tumoren, von chemischen Stoffen vor allem das Blei.

Bleivergiftung.

Die auffallende Blässe der Bleiarbeiter beruht in der Regel nicht auf Anämie, sondern auf Gefäßkontraktionen, und unzählige Male habe ich mich überzeugt, daß Hämoglobin und Erythrocytenzahl vollkommen normal sind, mithin eine Pseudoanämie vorliegt. Für eine wahre Oligämie liegen bisher keine beweisenden Befunde vor, und der sehr gute Blutgehalt der Schleimhäute und der Retina dürften als wichtige Gegenargumente vorgebracht werden. Damit ist freilich noch nicht ausgeschlossen, daß in anderen Fällen auch Oligämie vorkommen könnte.

Bei länger dauernden und schweren Vergiftungen sieht man dann aber häufig wahre Anämien, die vor allem durch eine erhebliche Hämoglobinabnahme sich verraten. In ausgesprochen schweren Erkrankungen nehmen R. und Hgl. ab, der Farbstoff aber regelmäßig in weit stärkerem Grade.

Wie hochgradig diese Anämien werden können, zeigt ein tödlicher Fall von Saturnismus bei Wolff, in dem nur noch 40% Hämoglobin gefunden worden ist (dabei wenige Normoblasten, keine basophil granulierten R. und neutrophile Leukocytose).

Grawitz gibt an, selbst zweimal und Becker einmal perniziöse Anämie bei Bleiintoxikation gesehen zu haben. Es fehlen aber genauere Angaben über die Fälle von Grawitz, so daß es sich der Beurteilung entzieht, ob wirklich in unserem oben entwickelten Sinn perniziöse Anämie vorgelegen hat. Dagegen betont Becker selbst, daß für Bleianämie kein Anhaltspunkt vorhanden war, und sieht er die Ursache in einer Tuberkulose der Mesenterialdrüsen, die ich freilich nur für Komplikation einer im übrigen typischen kryptogenetischen Biermerschen Anämie halte.

Morphologische Veränderungen der roten Blutkörperchen sind bei Bleiintoxikationen häufig, selbst ohne Anämie. Besonders wichtig und diagnostisch wertvoll ist das Vorkommen der basophil granulierten R. Da indessen diese Zellen auch bei vielen anderen Patienten, ja in geringer Menge nach den neuen Untersuchungen von P. Schmidt sogar bei Gesunden vorkommen, so kann nur eine größere Zahl im Zweifelfalle diagnostisch ausschlaggebend sein. Auch müßte das Fehlen von Anämie ver-

langt werden, weil bei jeder Form der Blutarmut basophil gekörnte R. vorkommen, auch ohne Bleieinfluß.

Auch gesunde Leute, die mit Blei umgehen, besitzen oft, aber keineswegs konstant, in mäßiger Zahl diese veränderten Blutkörperchen, mitunter freilich nur in sehr geringer Menge. P. Schmidt traf bei 546 Arbeitern aus Bleibetrieben 72,9% ohne basophile Granulation, bei 17,9% bis 100 und 9,2% über 100 veränderte Erythrocyten auf 1 000 000 R.

Saturnismus kann dagegen ausgeschlossen werden, wenn die Veränderung ganz fehlt. Immerhin wäre noch zu untersuchen, ob nicht bei Hinzutritt bestimmter Komplikationen, wie Infektionskrankheiten, die Granulation verschwindet, und vor dem Tode hat sie in der Beobachtung von Wolff gefehlt, vollkommen in Übereinstimmung mit den S. 96 geschilderten Ergebnissen der experimentellen Forschung (Sabrazès, Naegeli, Lutoslawski).

Die Menge der veränderten Erythrocyten geht nach meinen Befunden nicht parallel der Schwere der Affektion. In leichten Formen des Saturnismus, die rasch ausheilten, fand ich bisher die größten Zahlen, selbst ohne Anämie, und bei stärkerer Blutarmut weniger.

Natürlich nimmt mit der Entfernung des Patienten aus der schädlichen Umgebung jedesmal die Menge der gekörnten Erythrocyten ab.

Blutuntersuchungen sind wiederholt zu prophylaktischen Zwecken empfohlen worden, damit die gefährdeten Arbeiter vor Ausbruch schwererer Vergiftungsphänomene entfernt werden könnten. Aus eigener Erfahrung kann ich die Berechtigung und den Erfolg dieser Vorschläge bestätigen.

P. Schmidt hält eine Zahl von 100 basophil granulierten Erythrocyten auf 1 000 000 R. nach seinen eingehenden Studien für diejenige Grenze, bei der sich die Entfernung der Arbeiter aus dem schädlichen Betrieb als angezeigt erweist.

Neben basophil granulierten R. trifft man immer auch zahlreiche polychromatische, mit oder ohne basophile Körnelung.

Bei schwerer Anämie können Normoblasten, Anisocytose, Poikilocytose beobachtet werden.

An den weißen Blutkörperchen vermisse ich bisher auffällige Veränderungen, und heben die meisten Autoren dieselben Befunde hervor. Bei schwerer Anämie könnte sich dies freilich ändern. Grawitz sah einmal zahlreiche Myelocyten. Bei tödlicher Bleianämie konstatierte Hamel erhebliche Leukocytose.

Literatur über Blutbefunde bei Bleivergiftungen.

Boellke, Grawitz, Hamel, Keil, Lutoslawski, Lurje, Moritz, Naegeli, Sabrazès, P. Schmidt, Wolff, Seite 97—98. — Büsing, I.-D. Rostock 1904. — Cadwalader, Ref. Fol. haem. 1905. S. 808 u. 1906. S. 621; ferner Erben, Zeitschr.

f. Heilk. 1905. — VAN EMBDEN u. KLEEREKOPER, Ref. Münch. m. W. 1904. S. 940. — GIUDICEANDREA, Policlinico. 1900. Nr. 23. — GOODBY, Rf. Fol. haem. 1906. S. 124. — MAJKOWSKI, I.-D. München 1904. — PIERACINI, Ref. Fol. haem. 1906. S. 621. — P. SCHMIDT, Habilitationsschrift. Leipzig 1907.

II. Intoxikationen, die das Hämoglobin chemisch verändern.

Hierher zählen die Veränderungen des Blutes, die bei CO-, NO-, H^2S- und Blausäurevergiftung vorkommen, und bekanntlich darin bestehen, daß infolge stärkerer chemischer Affinität CO-Hämoglobin, Schwefelmethämoglobin und Cyanmethämoglobin unter Verdrängung des O aus dem Hämoglobin gebildet werden.

Außer durch die klinischen Erscheinungen kann durch Spektralanalyse und durch chemische Untersuchung der Nachweis der Veränderung erbracht werden.

III. Gifte, die das Hämoglobin in Methämoglobin verwandeln.

Infolge dieser Veränderung wird das Blut braun. Vielfach kommt es außerdem zu Hämolyse, also zur direkten Zerstörung der Erythrocyten.

In diese Gruppe gehören Anilin, Phenolkörper, Pyrogallol, Nitrite, Jod, Chlorate usw.

Eine Beobachtung über Blutveränderungen bei Kali chloricumvergiftung hat BRANDENBURG bekannt gegeben. Die Zahl der Erythrocyten sank bis auf 1 600 000. Nebenbei bestand starke Leukocytose (Berl. kl. W. 1895. Nr. 27).

Nitrobenzolvergiftung mit schwerer Anämie, massenhaftem Auftauchen von Normo- und Megaloblasten, hämoglobinämischer Degeneration beschrieben EHLICH und LINDENTHAL (Zeitschr. f. kl. M. 1896. Bd. 30). Viele experimentelle Blutgiftanämien sind von RIEDER, RECKZEH, TALLQVIST, BLOCH, MOSSE und ROTHMANN, BIGNAMI, SCHWALBE und SOLLEY, SCHAUMAN usw. mit Pyrodin, Pyrogallol, Dinitrobenzol, Toluylendiamin erzeugt worden. Dabei entstanden schwere Anämien mit vielen Reaktionserscheinungen des Knochenmarkes, Normo- und Megaloblasten. Regelmäßig wird dabei eine oft sehr starke Leukocytose beobachtet.

Bisher ist es nicht gelungen, auf diesem Wege das volle charakteristische Bild der BIERMERschen Anämie zu erzeugen, wenn auch die Anklänge in bezug auf die Erythropoëse oft recht stark gewesen sind. RECKZEH zeigte, wie viel stärker junge Tiere reagierten als ältere.

IV. Hämolytische Gifte.

Bei dieser Gruppe wird das rote Blutkörperchen zerstört oder die lecithinhaltige Oberflächenschicht gelöst (ALBRECHT und HEDINGER), so daß das Hämoglobin sich dem Blutplasma beimischt. Infolge der Hämoglobinämie kommt es zu Hämoglobinurie. Hämolytisch wirken Saponinsubstanzen, Schlangengifte, Morcheln, Extr. filic. maris, Arsenwasserstoff. Nach Verbrennungen kann bei Tierexperimenten die Zerstörung der Erythrocyten ebenso wie bei der Erhitzung des Blutes auf dem Objektträger wahrgenommen werden, und HEDINGER beobachtete auch am menschlichen Blute nach Verbrennungen den gleichen Vorgang.

Ferner wird nach Resorption von Blut, besonders von artfremdem Blute (Transfusion) schwere Hämocytolyse vielfach beobachtet, und vor der Vornahme einer Transfusion beim Mensch zu therapeutischen Zwecken sollte stets untersucht werden, ob die beiden Blutarten nicht zur Hämolyse führen.

Bei zahlreichen schweren Infektionskrankheiten (Typhus, Scharlach, Sepsis usw.), ganz besonders aber bei Malaria kann Hämolyse auftreten. Hier wird diese gefährliche Krankheit als Schwarzwasserfieber bezeichnet.

PAROXYSMALE HÄMOGLOBINURIE.

Diese uns in vielen Beziehungen noch so rätselhafte Affektion führt anfallsweise, mitunter ohne erkennbare, häufig auf geringe Ursachen hin, zu Hämoglobinurie. Allgemeinerscheinungen, Fieber, Fröste, allgemeine Mattigkeit, Milz- und Leberschwellungen, Schmerzen in der Nierengegend begleiten den Anfall.

Die Gelegenheitsursache für die Auslösung des Anfalles sind besonders Kälteeinwirkungen, größere Märsche, psychische Momente. Öfters kann durch Kälteapplikation bei solchen Patienten ein Anfall ausgelöst werden.

Die Disposition zu derartigen Erkrankungen wird in vielen Fällen durch Syphilis, in anderen durch Malaria bedingt; öfters läßt sich auch eine Ursache nicht feststellen.

Die Zahl der R. und das Hgl. erleiden durch jeden Anfall erhebliche Verminderungen, die natürlich sehr von der Schwere des Prozesses abhängig sind. Es ist charakteristisch, daß stets wieder annähernd normale Werte, gewöhnlich schon nach kurzer Zeit, erreicht werden, so daß also keine chronische Anämie entsteht.

An den Blutzellen bemerkt man während des Anfalles Poikilocytose, besonders aber sogenannte Blutschatten, ausgelaugte Erythrocyten.

Eingehende Mitteilungen enthält besonders die Monographie von CHVOSTEK.

Literatur über Blutgiftanämien.

Albertoni, Pflüg. Arch. 1891. Bd. 50. — Afanassjew, Zeitschr. f. kl. M. 1883. Bd. 6. — Bignami e Dionisi, Ziegl. Centralbl. 1894. S. 422. Bd. 5. — Biondi, Zieglers Beitr. 1895. Bd. 18. — Bloch, D. Arch. f. kl. M. 1903. Bd. 77. — Camus, I.-D. Paris 1903. — Chvostek, Paroxysmale Hämoglobinurie. Leipzig u. Wien 1894. — Dennig, D. Arch. f. kl. M. Bd. 65. — Dittrich, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1892. Bd. 29. — Donath u. Landsteiner, Zeitschr. f. kl. M. 1905. Bd. 58. — Ehrlich, Kongr. f. inn. M. 1881 u. Charité-Ann. 1885. Bd. 10. — Heinz, Virch. Arch. 1890. Bd. 122; Handbuch d. exp. Path. u. Pharm. 1904. Jena. — Kaminer u. Rohnstein, Berl. kl. W. 1900. Nr. 31. — Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen. Stuttgart 1893. — Lewin, Lehrb. d. Toxikologie. Wien 1885. — Marchand, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 22 u. 23. — L. Michaelis, D. m. W. 1901. Nr. 4. — Mohr, D. m. W. 1902. Nr. 5. — Mosse u. Rothmann, D. m. W. 1906. Nr. 4. — Pol, I.-D. Heidelberg 1905. — Reckzeh, Zeitschr. f. kl. M. 1904. Bd. 54. — Rieder, Leukocytose. Leipzig 1892. — Schauman, Volkmanns klin. Vortr. N. F. 1900. Nr. 287. — Schwalbe u. Solley, Virch. Arch. 1902. Bd. 168. — Silbermann, Berl. kl. W. 1886. Nr. 29. — Stadelmann, Der Ikterus. Stuttgart 1901. — Strauss u. Rohnstein, Blutzusammensetzung. Berlin 1901. — Tallqvist, Über exp. Blutgiftanämien. Helsingfors 1899.

Sachregister.

Autorenregister.



Berichtigung.

S. 12 Z. 9: $^1/_4{}^0/_0$ wässr. Methylenblaulösung (M. B. patent od. M. rectific. Ehrlich, nicht Methylenblau medicinale).
S. 48 Z. 8 von unten: 0,3666 statt 3,666.
S. 84 Z. 7: auf S. 69 statt auf Tafel 2 in Fig. 4.
S. 84 Z. 11: Tafel 2 Fig. 4 statt Tafel 1 Fig. 2.
S. 87 Z. 1 von unten: Körperchen, Zusatz: hämoglobinämischer Innenkörper.
S. 92 S. 10 von unten: ausgewaschenen statt ausgewachsenen.

Tafel 5.

Fig. 1. **Chronisch lymphatische Leukämie.** Giemsafärbung.

Die Mehrzahl der Lymphocyten ist klein, zwei Exemplare sind aber erheblich größer. Das Protoplasma ist oft überaus schmal. Die Lymphocyten zeigen einen relativ hellen Kern.

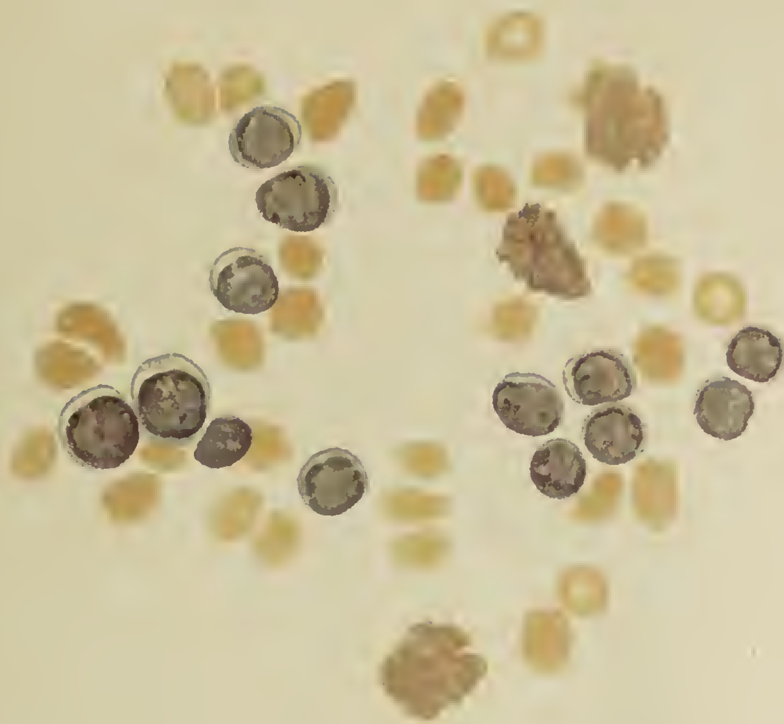
Es sind drei zerquetschte Kernreste (sog. Leukocytenschatten) vorhanden. An stärker gedrückten Stellen des Präparates sind alle Zellen so zerdrückt, in andern Gesichtsfeldern kein einziger zerstörter Lymphocyt.

Fig. 2. **Akute lymphatische Leukämie.** Hämatoxylin-Eosinfärbung.

Neben vielen kleinen Lymphocyten pathologische große Formen (Riesenlymphocyten) und Riederformen (gelappter und dreiteiliger Kern).

Sehr starke Atypie in der Zellbildung der Lymphocyten.

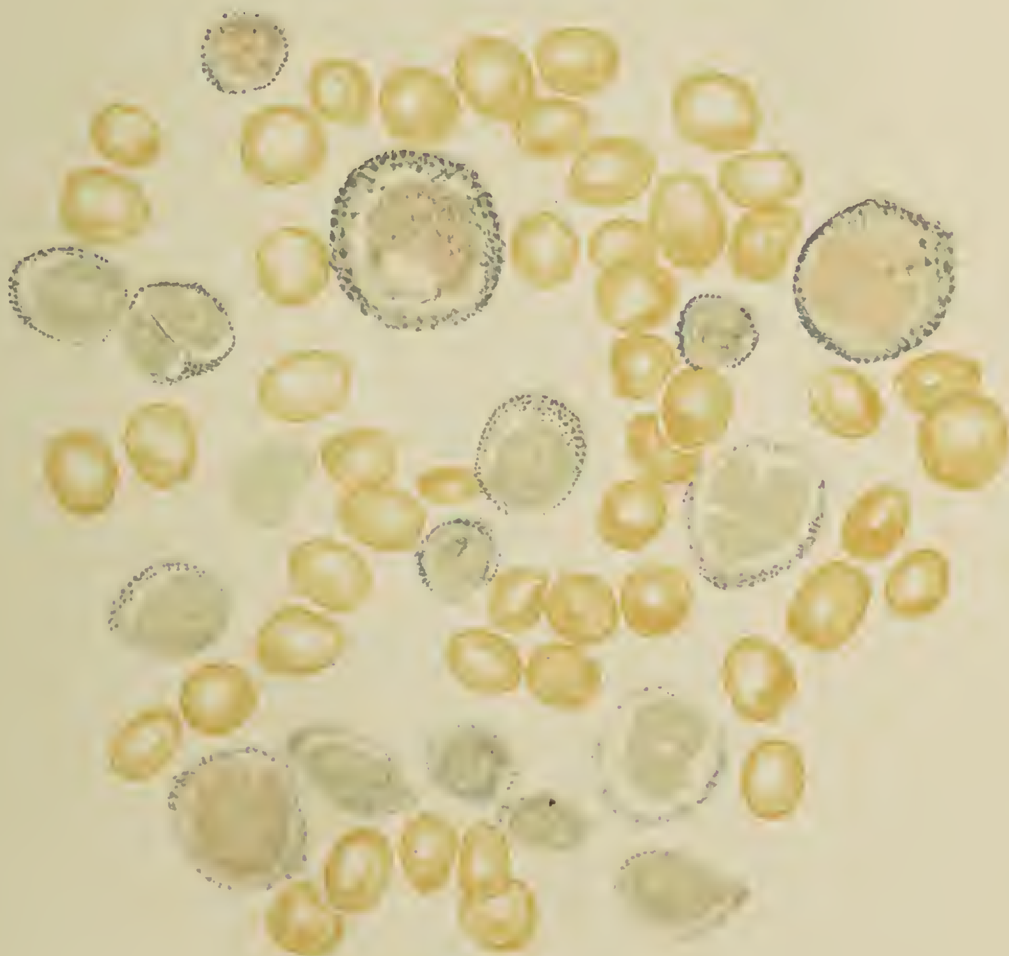
Fig. 1.



Chronisch lymphatische Leukämie.

Zeiss. Öl-Imm. 1/12. Oc. 2. Tubl. 18. 700 : 1.

Fig. 2.



Akute lymphatische Leukämie.

Zeiss. Öl-Imm. 1/12. Oc. 2. Tubl. 18. 700 : 1.

Verlag von **Veit & Comp.** in Leipzig

Lith. Anst. Julius Klinkhardt, Leipzig

Tafel 6.

Fig. 1. **Chronisch myeloische Leukämie.** Triacidfärbung.

Drei neutrophile Myelocyten und drei neutrophile polymorphkernige Leukocyten. Ein eosinophiler Myelocyt und ein eosinophiler polymorphkerniger Leukocyt.

Ein kleiner Lymphocyt. Eine Mastzelle (links unten).

Ein großer Myeloblast (rechts unten), fast wie ein Myelocyt, aber ohne Granulation und mit drei erkennbaren Nucleolen.

Ein polychromatischer Normoblast (linker Rand Mitte).

Fig. 2. **Akute myeloische Leukämie.** Triacidfärbung.

(Nicht kombiniertes Bild!)

Drei Normoblasten, zwei mit Kernzerfall.

Fünf neutrophile Zellen, davon zwei Myelocyten, die anderen polymorphkernig.

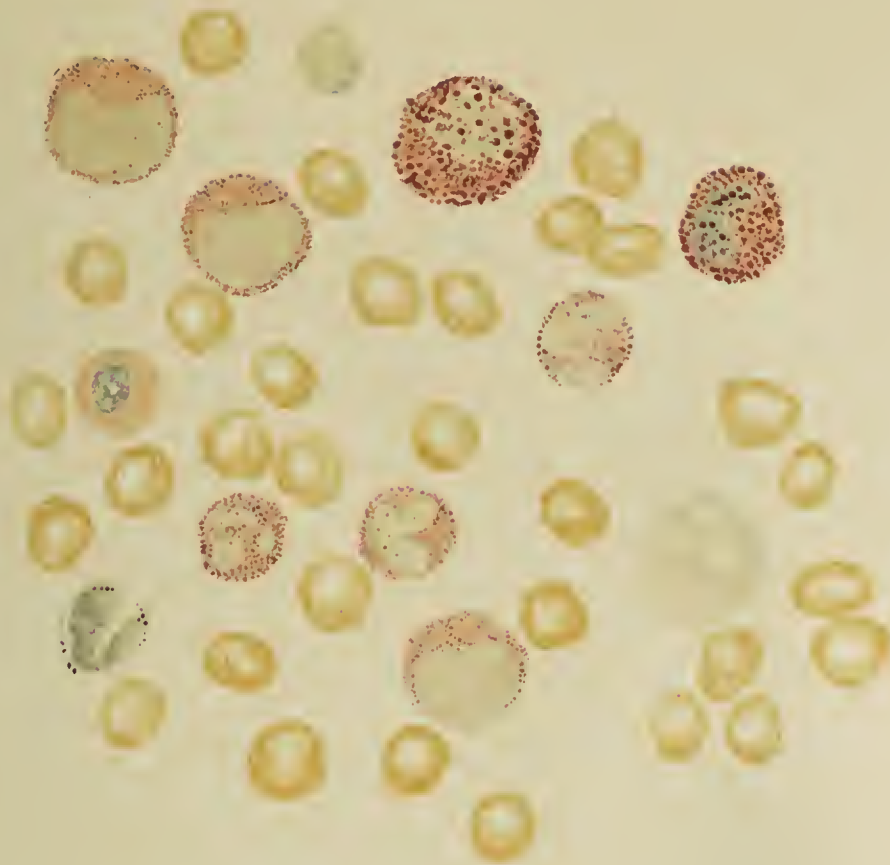
Zwei eosinophile Zellen, diejenige rechts oben Myelocyt.

Eine Mastzelle (dunkler gewundener Kern, Protoplasma weiß, Reste der gering wasserlöslichen Granulation).

Zwei Zellen mit beginnender Entwicklung der Granula (rechts oben und rechts unten).

Dreizehn Myeloblasten, zwei davon sehr groß.

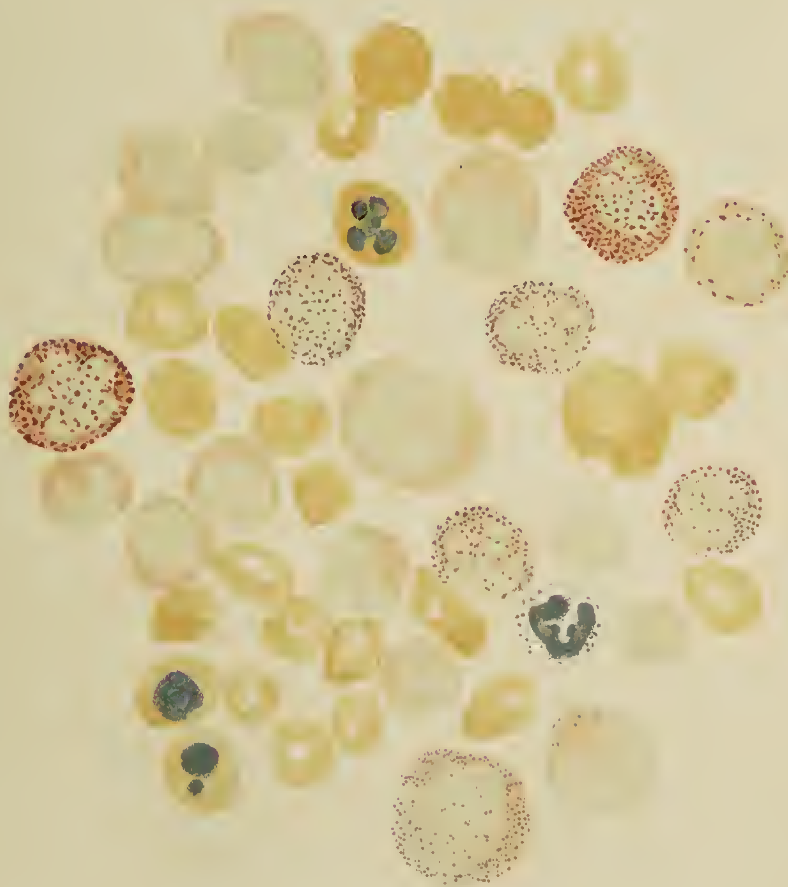
Fig. 1.



Chronisch myeloische Leukämie.

Zeiss. Öl-Imm. 1/12. Oc. 2. Tubl. 18. 700 : 1.

Fig. 2.



Akute myeloische Leukämie (Myeloblastenleukämie).

Zeiss. Öl-Imm. 1/12. Oc. 2. Tubl. 18. 700 : 1.

Verlag von **Veit & Comp.** in Leipzig

Lith. Anst. Julius Klinkhardt, Leipzig

Tafel 7.

Fig. 1. **Chlorose.** Triacidfärbung.

Ein neutrophiler Leukocyt.
Die roten Blutkörperchen fast durchgehend sehr blaß.
Poikilocyten. Mikrocyten. Anisocytose mit Tendenz zu Mikroformen.
Eine Zelle über der Mitte etwas groß, gequollen, kein Megalocyt, weil hämoglobinarm.

Fig. 2. **Perniziöse Anämie.** Triacidfärbung.

(Nicht kombiniertes Bild!)

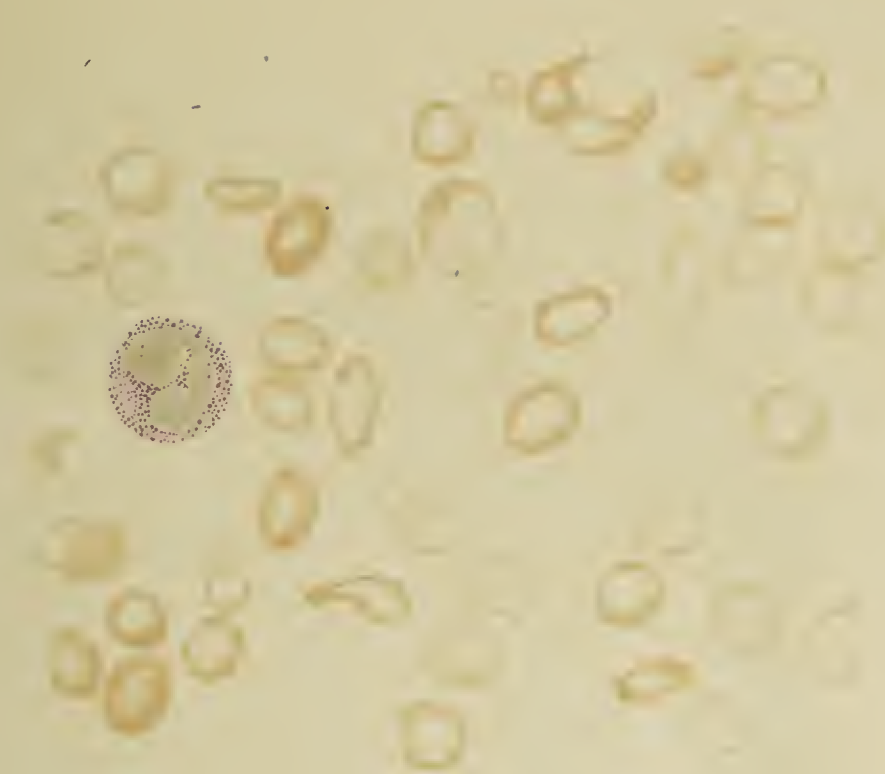
Auffallend große, gut entwickelte, hämoglobinreiche Megalocyten.

Erst bei der Zeichnung mit Zeichnungsapparat sieht man eigentlich so recht, wie viel größer diese Zellen sind als die R. des normalen Blutes!

Anisocytose mit starker Tendenz zu Megaloformen.
Keine Poikilocytose.
Ein neutrophiler Leukocyt.

Ich habe hier absichtlich ein Bild gegeben, wie man es bei BIERMERscher Anämie beim ersten Blick ins Mikroskop gewöhnlich erhält. Darum fehlen Megaloblasten (siehe Tafel I), die man eben fast immer erst bei langem Suchen antrifft.

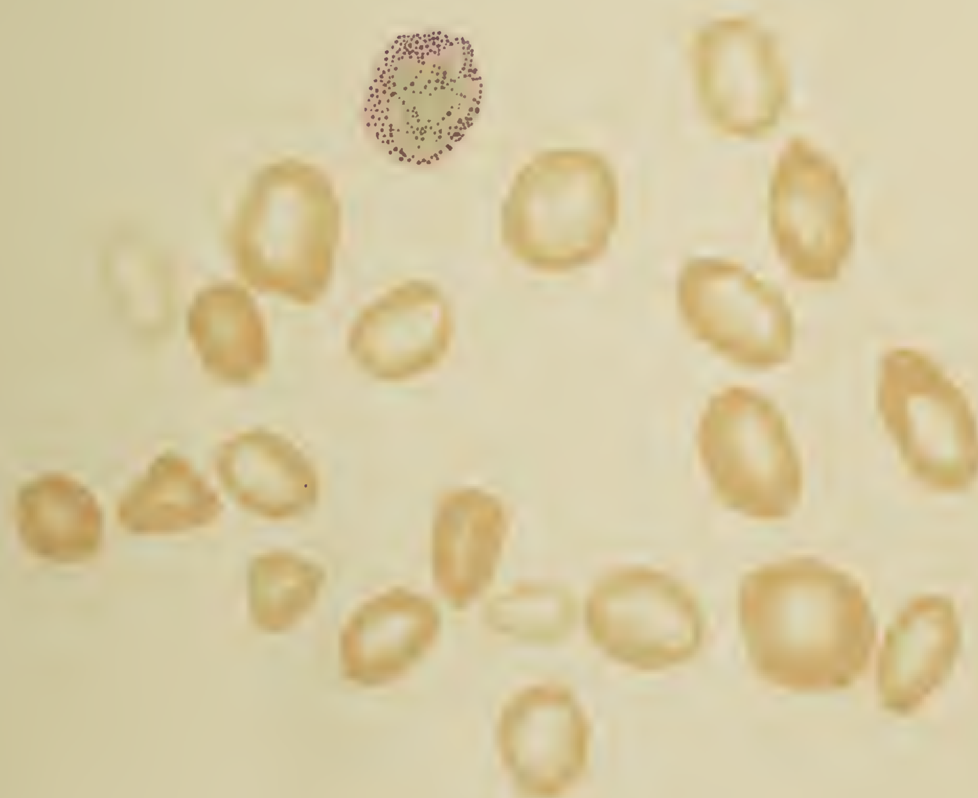
Fig. 1.



Zeiss. Öl-Imm. Oc. 2. Tub. 20. — Vergr. = 900 : 1.

Blut bei Chlorose.

Fig. 2.



Zeiss. Öl-Imm. Oc. 2. Tub. 20. — Vergr. = 900 : 1.

Blut bei perniziöser Anämie.

Verlag von **Veit & Comp.** in Leipzig

Lith. Anst. Julius Klinkhardt, Leipzig